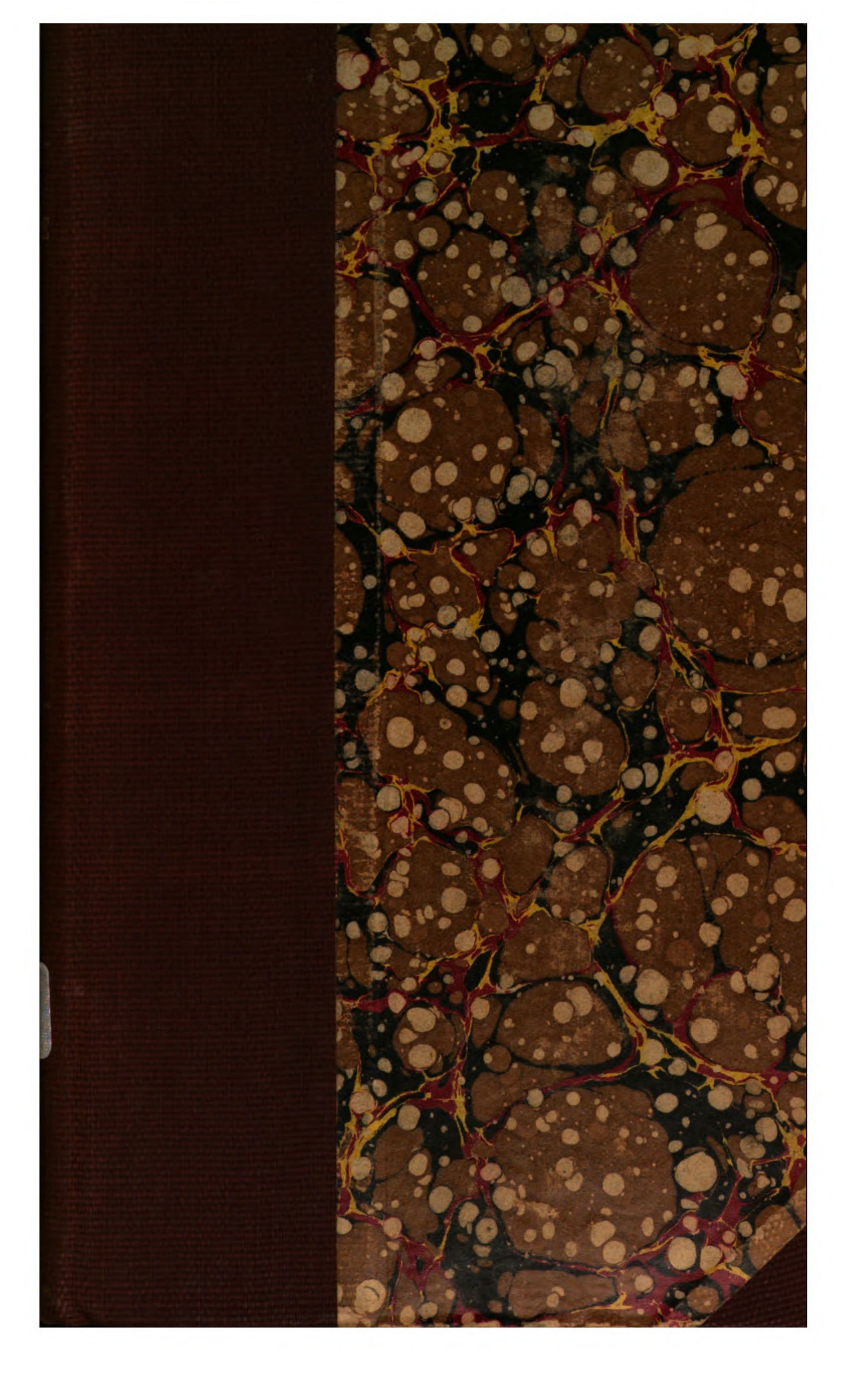






Biochemische Zeitschrift.

Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.

Herausgegeben von

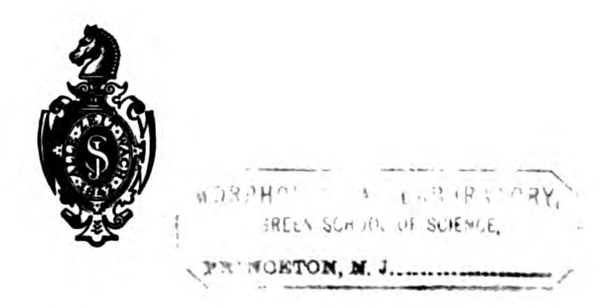
F. Hofmeister-Straßburg i. Els., C. von Noorden-Frankfurt a. M., E. Salkowski-Berlin, A. von Wassermann-Berlin, N. Zuntz-Berlin

unter Mitwirkung von

Redigiert von

C. Neuberg-Berlin.

Neunzigster Band.



Berlin.
Verlag von Julius Springer.
1918.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Inhaltsverzeichnis.

Seite



Über das Vorkommen und die Verteilung von Fetten und Lipoiden im menschlichen Blutplasma bei Ikterus und Cholämie.

Chemische Beiträge zur Kenntnis spezifischer Lipämien III.

Von

Joh. Feigl.

(Aus dem Chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.)

(Eingegangen am 29. April 1918.)

In ihren umfangreichen Untersuchungen über die Frage der Chemie des Blutes in Krankheiten haben Beumer und Bürger an 3 Fällen von „Ikterus und Cholämie" berichtet. Sie finden in Übereinstimmung mit Flint erhöhte Zahlen für Cholesterin im Blute verständlich und argumentieren gegen die Lehre von Weintraud[1]). Sie sprechen der Leber die Hauptrolle zu, da beim Aufrücken des Cholesterins auf das 3fache der Norm — alle Erscheinungen spielen sich nur im Serum ab — 5,0 bis 6,0 g Cholesterin durch die Gallenstauung ins Blut geraten sein müßten, was schwer denkbar wäre. Die weitere Untersuchung förderte einen hohen Fettgehalt zutage, der schon früher von Rodier und Becquerel einmal gefunden sei, „ohne daß dies später sich der gebührenden Beachtung erfreut" habe. Die Zahlen von Beumer und Bürger waren: Ca der Gallenwege, 11,438 g und 10,237 g,

---

[1]) H. Beumer und M. Bürger, Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Lipämie, III. Mitt., Abschnitt Ikterus und Cholämie (3 Fälle). Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **13**, 342 bis 361, 1913 (ältere Lit. s. dort). Die Kritik des Begriffes „Gesamtextrakt" s. u.

septischer Ikterus 22,395 g Gesamtextrakt. Nebenher genannt werden: Cholangitis mit Ikterus 11,479 g, katarrhalischer Ikterus (hoher) 16,701 g, Choledochusverschluß 9,893 g, hypertrophische Cirrhose mit 12,551 g Gesamtextrakt für 1000 ccm Serum. In den ersten (teilweise durchuntersuchten) Fällen war Lecithin von 2,57 g bis 5,86 g, also erhöht vertreten. Als wichtig für die Erscheinung und Betrachtung solcher Lipämien wird die chemische bzw. kolloidchemische Maskierung angesehen. Man könnte „zum Teil von lipämischer Cholämie“ sprechen. „Alimentäre Lipämie sei auszuschließen gewesen.“ „Außer bei P-Vergiftung sei über Lipämie infolge von Leber- und Gallenwegserkrankungen wenig bekannt.“ Ferner werden nach Oulmont und Boidin u. a. Hypercholesterinämien bei Ikterus beobachtet. Bedeutung habe die Verknüpfung mit der Milz und die (hier gar nicht erweisliche) Lehre, daß bei Anämien Lipämie zufolge der herabgesetzten Oxydationskraft vorkomme [Boggs und Morris, Sakai[1])].

Mit vorstehenden Angaben sind die bisherigen Befunde über lipämische Cholämie kurz beschrieben. Da einmal die Beobachtungen wenig zahlreich sind (sie ruhen eigentlich ganz auf den drei genügend geprüften und beschriebenen Fällen von Beumer und Bürger), da sie ferner analytisch doch bei dem jetzigen Stande der Methodik kaum zureichen, da endlich manche Erweiterung hineingetragen werden kann, so haben wir diesen Ausschnitt der Aufgaben betr. den lipämischen Komplex bei Ikterus und Cholämie einer Durchuntersuchung unterzogen. Abgesehen von den Besonderheiten der einschlägigen Verhältnisse, sind die heutigen Methoden, die uns einen besseren Einblick gewähren, anregend gewesen. Dazu kam das Interesse an weiter ausgreifenden beschreibenden Feststellungen über die Pathochemie der einbezogenen Krankheitsfälle. Ein Anlaß dazu, auch über diese einschlägigen Beobachtungen zu berichten, ist die frühere Reihe von analytischen Mitteilungen über akute gelbe Leberatrophie, in denen die Verhältnisse der Fette und Lipoide reihenmäßig und zu-

---

[1]) Die Frage der Hypercholesterinämie als solcher (ohne Zusammenhang im lipämischen Bilde) wird nicht an dieser Stelle, dagegen a. a. O (auch für Ikterus und Cholämie) erörtert werden (mit J. Neumann).

sammenhängend beschrieben wurden [Feigl bzw. Feigl und Luce[1])]. Indem wir auf die derzeitige Untersuchung, deren Zahlen wir am Schlusse der heutigen Arbeit noch berühren werden, hinweisen, sei der Besonderheit gesenkten Lecithins gegenüber Neutralfett, hohem Cholesterin (Wandlungen), freier Fettsäuren gedacht, wobei es sich um spezielle Züge der lipämischen Umstimmungen handeln dürfte. Im übrigen sind (vor allem direkt oder vergleichsweise) stichhaltige Angaben in der Literatur, mit Ausnahme der Cholesterinfrage, selten. Wir nennen noch die folgenden:

Medak berichtete (1914) in einer Mitteilung über die Chemie des Blutes bei anämischen Krankheiten über einzelne Fälle von Lipämien[2]). Seine analytischen Begriffe sind: Gesamtfett (I), freies Cholestin (II) und verestertes Cholesterin (III). Beschrieben wird eine hypertrophische Cirrhose (a) mit 1,854 g (I), bzw. 0,260 g (II) bzw. 1,09 g (III) für 100 ccm Blut, dasselbe (b) mit 0,495 g (I) bzw. 0,486 g (II) bzw. 0,636 g (III). Ein Icterus catarrhalis zeigt 0,613 g (I) bzw. 0,838 g (II) bzw. 0,415 g (III). Ein Icterus gravis ergibt 0,986 g (I) bzw. 0,139 g (II) bzw. 0,492 g (III). Ferner wird ein akuter Ikterus in zwei Stufen beschrieben. Frischer Fall (Aufnahme) mit 1,098 g (I) bzw. 0,182 g (II) bzw. 0,886 g (III); nach Schwund des ikterischen Bildes wurde gefunden für I 0,833 g bzw. für II 0,126 g bzw. für III 0,719 g. 2 Fälle von erworbenem hämolytischen Ikterus boten für I 0,543 g bzw. 0,648 g, für II 0,491 g bzw. 0,956 g, für III 0,633 g bzw. 0,346 g.

Medak verfolgt spezielle Ziele bei seiner Untersuchung, die im kritischen Vergleich zu Befunden von King durchgeführt und diskutiert wird. Die Frage war, ob bei hämolytischen Krankheitsfällen ungesättigte Fettsäuren vorherrschen (etwa proportional zur Schwere der Fälle), und ob nach erfolgreicher Therapie bzw. nach Wiederherstellung die Jodzahl fällt, damit den Rückgang bzw. Ersatz der ungesättigten durch gesättigte Säuren anzeigt, ob ferner das Cholesterin nach seinen Wandlungen das bekannte Verhalten zeigt. Toluylendiamintiere bzw. Chlorattiere geben hohe Jodzahlen und nach Splenektomie Senkung derselben bei Anstieg des Cholesterins. Cirrhose mit einem an Anaemia perniciosa

---

[1]) Joh. Feigl, Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie. III. Fette und Lipoide des Blutes. Diese Zeitschr. 86, 1918.

[2]) E. Medak, Beitrag zur Chemie des Blutes bei anämischen Krankheitsbildern. Diese Zeitschr. 59, 419 bis 428, 1914.

erinnernden Blutbild gab hohe Jodzahlen. 4 diabetische Lipämien zeigten niedrige, Polycythämie sehr hohe Jodzahlen. Medak bezieht die Analysenwerte der Milz mit ein, da diese als Reservoir und Quelle ungesättigter Säuren gilt. Splenektomie erhöht den Cholesteringehalt und das Gesamtfett. Die Versuche wurden mit einer Standarddiät durchgeführt, da das Nahrungsfett mitbestimmend auf das Blutfett wirkt. Mottram[1]) verfolgte eine solche „Entsättigung" bei der Bebrütung der Eier, ein Vorgang, der ohne Beteiligung der Leber verläuft.

Was nun Lipämien bei Leberkrankheiten ferner angeht, so haben wir durch G. Hoppe-Seyler einen Überblick über die chemische Zusammensetzung des pathologischen Organs an sich, mit besonderer Rücksicht auf das Bindegewebe, erhalten[2]). Zahlenmäßige Befunde für Cirrhosen, für Leberatrophie, Fettleber und Leberlues werden uns später beschäftigen.

Im übrigen dürfen hier die gleichen alimentären Voraussetzungen angenommen werden, die auf den Zustand des Organs mit ihren besonderen Einflüssen wirken. Die Kritik der spaltenden Kräfte unterliegt eigenen Gesichtspunkten. Einen spezifischen, sowohl physikalisch-chemisch wie rein chemisch und fermentbiologisch sich betätigenden Verlauf bedingt der Zustrom von Galle. Wie sie ihre Stoffe in das Getriebe der Lipase hineinfügt, ist nicht ausreichend betont, wennschon Caro (a. a. O.) sicher auch Fälle bilirubinämischer Art unter den Händen gehabt haben muß.

Denkt man an die mehrfach belegte Tatsache, daß bei völligem Gallengangsverschluß rund 400 bis 500 ccm Galle in das Blut übertreten können, so ist die Frage aufzuwerfen, welche Stoffe an sich miteingeführt, ferner wie dieselben untergebracht werden, endlich wie sie zur Reaktion im Rahmen der physikalischen und chemischen Vorgänge gelangen bzw. beitragen.

Wir betrachten daher die chemische Untersuchung der Galle. Über eigene Versuche in Gegenüberstellung mit einer völligen Übersicht zur älteren Literatur berichtet J. Rosenbloom[3]). Für 1000 ccm gibt er 2,6 g Cholesterin; Hammarsten nennt fast 10,0 g. Fett beziffert

---

[1]) V. H. Mottram, Fatty acids of hen's eggs. Journ. of Physiol. 47, 415, 1913; Proc. 18.

[2]) G. Hoppe-Seyler, Über die chemische Zusammensetzung der Leber, besonders ihren Bindegewebsgehalt bei Krankheiten. Zeitschr. f. physiol. Chem. 98, 285 bis 304, 1916.

[3]) J. Rosenbloom, A quantitative analysis of human bile. Journ. of Biolog. Chem. 14, 241 bis 244, 1913.

Rosenbloom mit 6,85 g, Seifen bzw. freie Fettsäuren mit 2,6 bzw. 1,2 g, Lecithin mit 6,42 g. Die aufgeführten Analysen für Lebergalle, Blasengalle und Fistelgalle schwanken stark. Nun ist der Zustrom von Cholesterin immerhin beachtlich, während die übrigen Stoffe mit alimentären Eingängen vergleichbar bleiben können. Hierzu kommen gallensaure Salze mit 10,1 g (Rosenbloom), mit 97,0 g bzw. 87,0 g (Hammarsten), mit 4,2 g (Menzies). Die Analysen geben nur ungefähren Anhalt. In den meisten Fällen wird es sich um einen Ausgleich bzw. zunächst um eine Abgabe an die Organe handeln, was für Cholesterin experimentell (Wacker und Hueck) detaillierter nachgewiesen wurde und für Bilirubin nach Anschauung bekannt ist. Ein gewisser Prozentsatz bleibt vermutlich gleich dem Blute erhalten und wird durch (sei es partiellen) Zustrom ergänzt. Die Befunde über solche Lipämien müssen daher mit der Beobachtung über Dauer und Intensität des Ikterus sinngemäß verknüpft werden. Bacmeister und Havers wollen Cholesterinester in der Galle gefunden haben (1913). Cholesterin der Galle steigt mit der Eiweißzufuhr, schwankt sehr und ist z. B. bei diabetischer Cholesterinämie hoch.

Ylppö experimentierte (1913) an Fällen mit kongenitalem Gallengangsverschluß und fand, daß der Pankreassaft vikariierend für die Galle eintreten kann[1]).

Nun werden die äußeren Angaben — Ikterus, Cholämie usw. — nur unzureichend beschreibender Natur sein. Unter der näheren Erörterung über Ätiologie, Zusammenhänge usw., die in den kurzen Stichworten der Krankheitsgeschichten niedergelegt sind, bringen wir chemische Angaben über den Nachweis der Bilirubinämie. Nach den älteren Anschauungen über das Zustandekommen dieser Erscheinung hat in jüngster Zeit Hymans v. d. Berg die Differenzierung des Gallenfarbstoffs nach seiner Herkunft wieder aufgenommen. Zwar liegen in der Angelegenheit noch manche der näheren Aufklärung dringend bedürftige Verhältnisse sowohl theoretischer wie chemisch-methodischer Art verschlossen. Die von Ehrlich erstmalig erkannte, später weiter verfolgte und von seinen Schülern näher belegte Diazoreaktion des Bilirubins, die sich in der Entstehung eines lebhaft gefärbten Produktes in stark saurer Lösung (!) ausprägt, ist von Hymans v. d. Berg und P. A. Muller eingehend untersucht worden. Dabei gelang den Autoren der Nachweis, daß das Stauungsbilirubin sich grundsätzlich

[1]) A. Ylppö, Zwei Fälle von kongenitalem Gallengangsverschluß. Fett- und Bilirubinversuche. Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**, 319 bis 337, 1913.

anders darstelle, wenigstens im Reaktionsverlaufe, und daß es nach dessen Dauer als solches erkannt werden könnte. Auf die Einzelheiten gehen wir an dieser Stelle nicht ein, verweisen vielmehr auf eine umfangreichere Untersuchungsreihe des Verfassers in Gemeinschaft mit E. Querner, die demnächst a. a. O. publiziert werden wird. Ihr liegen methodisch-analytische Arbeiten, die Gegenwertung zwischen Harn- und Serumbefunden, deren Charakterisierung und Beurteilung zugrunde. Sie will die Bilirubinbefunde in praktischer Hinsicht mehr als bisher klinisch nutzbar machen.

Nachstehend haben wir eine Auslese der dort verwerteten, seit mehreren Jahren gesammelten Befunde, wie sie an dem reichen Material eines städtischen Krankenhauses erster Größe zur Behandlung gelangen, für diese Aufgabe der Untersuchung des lipämischen Komplexes verwertet. Weitere Fälle standen uns, von anderer Seite freundlichst zugewiesen, zur Verfügung. Wir beziehen uns gemäß der gewählten Voraussetzung im Hinblick zu der gegebenen Aufgabe auf Fälle von Stauungsikterus und lassen diejenigen einstweilen beiseite, die durch hämolytische Vorgänge charakterisiert sind. Naturgemäß wird man zugeben dürfen, daß, z. B. bei manchen Intoxikationen, beide Erscheinungen verknüpft sein und übereinander her laufen können. Auf diese Besonderheiten gehen später Feigl und Querner noch ein. Was schließlich die eigentliche Pathologie unseres Materials betrifft, so muß allgemein gesagt werden, daß es in gutem Ausmaße Fälle gibt, die sich durch Komplikationen auszeichnen, die an der Entstehung abgearteter lipämischer Bilder neben der Besonderheit der ikterischen Cholämie beteiligt sind. Wir verweisen auf die früher erörterten Angelegenheiten der luetischen, paralytischen, tabischen, epileptischen Lecithinämie, die wir spezialistisch näher beschrieben. Diabetische Einflüsse können sich regen, auch dann, wenn es sich um leichtere Formen handelt. Wir gedenken des reichlichen Materials von Bloor, innerhalb dessen an Sklerosen, an chronische Nephritis, Anämien usw. erinnert wird. Es kam uns, soweit angängig, auf reine, auch alimentär genugsam bestimmte Verhältnisse des Stauungsikterus an. Umschreiben wir den Kreis noch enger, so wäre der Inanition, der langfristigen alimentären Herabstimmung zu gedenken. Nach den früher zum

Teil recht scharf kontroversen Äußerungen über die sogenannte Stauungslipämie hat Bloor durch ausgedehnte Arbeit mit seinen geeigneten Methoden Licht in diese Sache gebracht, wie a. a. O. erörtert wurde. Die unhemmbar fortschreitende alimentäre Herabstimmung der späteren Kriegszeit beschrieb Feigl in Krankheitsbildern avitaminosoider Art, an Inanitionspatienten mit starker Senkung der Fettsäuren, des Fettes, des Lecithins im Plasma. Feigl zeigte auch, daß bei allmählicher strenger Aushungerung das Cholesterin sinkt und außerdem in seinem Esteranteil bedeutend zurückgeht, indem es an seinem Teile zum Zeugen des Mangels an Fettsäuren wird. Denis beschrieb gleichfalls Cholesterinsenkungen bei Unterernährung. Über den Rückgang an Estercholesterin dürfen wir nach Beumer und Bürger wohl vermuten, daß die notwendigen Säuren gefehlt haben; denken diese Autoren doch daran, daß die bei Lipämie auftretenden Schübe an Estercholesterin durch erhöhtes Angebot entständen. Als bei den Inanitionsfällen erhöhte, zum Teil spät und dann sprunghaft einsetzende Cholesterinämien gleichfalls auftraten, mußte in Beziehung zu sonstigen Befunden, die durch toxischen Mehrzerfall erklärbar schienen, der Untergang von Geweben angenommen werden. Die zeitlichen Unterschiede im Bilde von solchen Lipämien, bei ihrer Abwicklung, der Beumer und Bürger, Feigl, Benedict und Joslin beschreibend dienen wollten, lehren besonders auf das Cholesterin und dessen Esteranteil achten. Das Auftreten und die „Bildung“ von Cholesterin bei Fettfütterung, sein „völliger“ Schwund in den Organen von Hungertieren, seine Rolle bei Arbeitsanspruch wurden früher geschildert und sollen später noch eingehender besprochen werden. Die Bedeutung der Organe, besonders der Milz und der Leber, ist hervorzuheben.

Mit Gesichtspunkten der geschilderten Art, zu denen weitere hinzutreten dürften, muß an die Sichtung des klinisch-pathochemischen Materials herangetreten werden. Die Gruppierung desselben ist naturgemäß keine strenge, sondern grob schematische, und zeigt zum Teil Übergänge. Immerhin glauben wir, der Sache durch eine kurze Einteilung förderlich sein zu können.

Klinisches Material[1]).

Gruppe I. Fälle von Carcinom der Leber und Gallenblase (Tab. I).

1. Z. Ca. pulm. mit Metastasen in Knochen. Leber erheblich vergrößert, Milz 0; Hb. und Erythroc. o. B., Polynucleose. Ikterus mäßig. 38,6°. †. Sektion: Ca. pulm. mit Metastasen in Leber, Milz, Nebennieren. Milztumor. Geringer Ikterus von längerer Dauer. E. 0, Z. 0. Urobilinogen und Urobilin ++; im Serum Bil. +. Wa. 0. R.-N leicht erhöht.

2. O. Gallengangs-Ca. Tu. Gallenblasengegend. (Roentgen o. B.) Leberfunktion noch o. B. Leichter Ikterus, + 37,6° —. E. 0, Z. +. Urobilinogen +, Urobilin 0, Bilirubin Harn 0; im Serum R.-N 33,0 mg o. B. BZ. 0,14%. Bil. + bis ++. Wa. 0. †. Sektion, wie oben, Metastasen.

3. A. Gallengangs-Ca. Leber stark +, Milz +. Ödeme, Ascites, Leberfunktion stärker gestört; Hb. und Erythroc. o. B. 10400 Leukoc. (29% Lymphoc.). Starkes Säuredefizit. Starker Ikterus seit Wochen. 37,8° —. Urin E. 0, Z. 0, Urobilinogen 0, Urobilin 0, Bil. ++. Stuhl entfärbt. Serum Bil. ++, Wa. 0. †. Sektion: Ca. des Gallenganges mit verbreitetem Metastasen (Lymphdrüsen, Leber), Gallenstauung, Sklerose.

4. E. Gallengangs-Ca. Kachexie, Ascites, starker Ikterus. Hämatologie o. B. 36,3°. Urin E. 0, Z. 0. Bil.-haltiges Sediment. Urobilinogen und Urobilin 0, Bilirubin +. Im Serum Bil. +++, R.-N 18,0 mg, Wa. 0. †. Sektion: Völliger Verschluß des Ductus choled. Ca. der Pap. Vateri mit Beteiligung des Pankreaskopfes. Multiple Ulcera der Schleimhaut der Gallenblase.

5. D. Gallenblasen-Ca. Leber +. Hämatologie o. B. Kaum Ikterus. 37,0°. Urin kaum Befunde. Im Serum Bil. leicht +. Wa. 0. †. Sektion: Ca. der Gallenblase, auf Leber und Duodenum übergewachsen. Gallenstein.

6. Sp. Gallenblasen-Ca. Kachektisch. Stuhlbeschwerden. Großer Tu. der Lebergegend, inoperabel. Hb. und Erythroc. o. B. Polynucleose. Kaum Ikterus. 36,6°. Urin o. B. Urob. +. Serum Bil. +, BZ. und R.-N o. B. Wa. 0. †. Sektion fehlt.

7. W. Ca. ventric., seit 6 Jahren. Mäßiger Ernährungszustand. Leber ++. Erst mäßiger, dann starker Ikterus. 35,9°. Urin o. B. Urobilinogen und Urobilin 0, Bilirubin zeitweilig +. Serum Bil. ++; R.-N o. B.; Wa. 0. †. Magen Ca., ausgedehnt auf Pankreas. Metastasen (Leber). Sklerose.

8. Ob. Melanosk der Leber. Ikterus gering (a), stark (b). Hämatologie noch o. B. Urin E. 0, Z. 0. Melanogen ++. Urobilin und Urobilinogen ++ und + (a), kaum + (b). Serum Bilirubin Spur (a) und + (b). Wa. +. †. Melanosarkom in Leber, Milz, Lungen; Sklerose; Thrombose der Vena portae.

---

[1]) Die Angaben entsprechen in äußerster Kürze der üblichen Form und enthalten wohl zumeist das Wesentliche. Wo nötig, entsprechend (zeitlich) interpoliert.

Tabelle I.

Fette und Lipoide im menschlichen Blutplasma bei Cholämie I.

Gruppe I. Verschiedene Fälle von malignen Tumoren (z. T. mit Komplikationen).

Material zur Kenntnis lipämischer Erscheinungen bei Cholämie.

Lecithin; Cholesterin, frei bzw. in Esterbindung; Fettsäuren (als Neutralfett), Gesamtfettsäuren, Gesamtätherextrakt nach Analysenverfahren von W. R. Bloor. Beziehungen der Komponenten des Gesamtextraktes untereinander sowie als Teilfraktionen der letzteren.

Nebenangaben über chemische Natur des Plasmas.

Zahlen in mg bzw. in g für 100 ccm Plasma (nüchtern).

A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.		H.	J.	K.	L.	M.	N.
Lfde. Nr. Zeichen Termin	Beschaffenheit des Plasmas (bes. Bilirubin) Nebenangaben	Ikterus (klinisch)	Gesamt-fettsäuren mg	Lecithin mg	Rest-fettsäuren +) mg	Cholesterin Gesamt mg	Cholesterin Ester %	Gesamt-ätherextrakt g	Ges.-Fettsäuren / Lecithin	Lecithin / Ges.-Cholesterin	Lecithin in % von H.	Cholesterin in % von H.	Restfettsäuren in % von H.
1. Z.	Klar. Bil. +. Konzentr., Spektr., BZ. o. B.	gering (dauernd)	530	260	270	350	40	1,00	2,0	1,0	26	35	27
2. O.	Klar. Bil. + bis ++. Konz., Spektr. usw. o. B.	leicht (dauernd)	570	200	250	380	66	1,02	2,8	0,52	20	38	25
3. A.	Leicht trübe. Bil. ++. Konz., Spektr. usw. o. B.	stark (dauernd)	720	220	390	720	33	1,50	3,3	0,3	15	48	26
4. E.	Leicht trübe. Bil. +++. Konz., Spektr. usw. o. B.	stark	840	220	520	1100	20	2,05	3,9	0,2	11	55	26
5. D.	Klar. Bil. leicht + o. B.	leicht	370	240	80	300	50	0,74	1,6	0,8	33	40	11
6. Sp.	Klar. Bil. +, o. B. Kachektisch	leicht	495	220	200	260	66	0,81	2,3	0,85	27	32	25
7. W.	Klar. Bil. ++, sonst o. B. Leichte Hydrämie	mäßig bis stark	260	120	100	520	20	0,82	2,2	0,23	15	63	12
8. Ob. a)	Fast klar. Bil. Spur, sonst o. B.	gering	485	330	120	270	70	0,86	1,5	1,2	40	31,5	14
b)	Leicht trübe. Bil. +. Leichte Hydrämie. Melanogen	stark (kurzd.)	545	380	170	330	45	1,00	1,4	1,1	38	33	17
9. B.	Fast klar. Bil. ++, sonst o. B. Leichte Hydrämie	leicht, plötzlich stark	650	500	250	640	12	1,45	1,3	0,7	34,5	44	17

Bemerkungen: +) Restfettsäuren als solche (soweit nicht auf Lecithin bzw. Cholesterinester der Verrechnung fähig) genannt. Diese $\times$ 1,05 = Neutralfett (im Gesamtextrakt). Relationen rechnerisch gekürzt.

++) a) und b) Verschiedene Termine eines Krankheitsfalles. +++) Relationen und Prozentzahlen stark abgerundet.

9. B. Melanosk Leber, Metastasen; Ascites. Ikterus leicht +; Urin, Urobilin und Urobilinogen +, E. Ø, Z. Ø; Bilirubin leicht +. Serum R.-N 106,0. Bilirubin ++. Wa. Ø (1 Tag vor †).

Gruppe II. Fälle von akuten entzündlichen und dgl. chronischen Gallenerkrankungen (Tab. II).

1. Schl. Seit langem Gallensteinkoliken. Im Anfall. Leber +. Hb. und Erythroc. o. B. 23000 Leukoc. Erst kein Ikterus, dann ein sehr starker. Urin E. Spur, Z. Ø. Urobilin etc. fallend bis Ø. Bilirubin ?. Serum Bilirubin +, später ++. Blut und Stuhl bakt. Ø. Operation Gallensteine, reichlich. Cholecystitis. Wa. Ø.

2. Fr. Ähnlich wie 1. Bei Aufnahme Ikterus sehr stark, später mäßig, Fieber entsprechend. Leber +, Milz +, Wa. Ø. Entnahme beim Abklingen; Bilirubin im Serum +; Urin o. B.

3. Li. Alte Beschwerden. Verdacht auf abgeheiltes Magengeschwür (Roentgen). Hb. und Erythroc. o. B. Lymphocytose. Ikterus leicht. Möglichkeit der Diagnose: Chronisches Gallensteinleiden, ev. beginnende Cirrhose, am ehesten Ulc. duodeni. Urin o. B. Serum Bilirubin +, Wa. Ø. R.-N und BZ. o. B.

4. Schü. Appendicektomie. Gallensteinanfälle mit Fieberanstiegen. a) Leber, Milz Ø. Anfallsfrei Urin o. B. Serum Bil. Spur; Wa. Ø. b) Anfallsfrei, aber Druckempfindlichkeit usw. Urin und Urobilin +, Bil. +, Serum Ø. Operation erhebliche Steine. c) Nach Cholecystektomie.

5. Ha. Seit 5 Tagen starker Ikterus; früher Gallenblasenerkrankung und Adipositas cordis. Leber mäßig +. a) Ikterus ++; Urin o. B., Bil. gelegentlich +; Serum Bil. ++; R.-N Ø; BZ. Ø, Widal Ø; Wa. Ø. b) Nach Abklingen. c) Neuer Anfall, untersucht nach einigen Tagen.

6. Koe. Chron. Cholecystitis (Nephritis, Neurasthenie). Leber Ø, Milz Ø; Urin o. B. Serum Bilirubin +; Wa. Ø.

7. See. Akute Cholelithiasis, Stein im Choledochus, Leber Ø; starker Ikterus; Hb. und Erythroc. o. B.; Urin E. Ø, Z. Ø, Urobilinogen und Urobilin Ø, Bil. leicht +; Serum Bil. ++, Wa. Ø. †. Status nach Cholecystektomie usw.

8. Moe. Akute Cholecystitis, Stein. Operation. Ikterus mäßig. Urin E. Spur, Z. Ø; Urobilinogen, Urobilin ++, Bil. Ø. Serum Bil. +, Wa. Ø.

9. Pa. Akute Cholecystitis, Cholangitis. Leber +. Hämatolog. o. B. Mäßiger Ikterus. – 37,5° –. Urin E. 1 $^0/_{00}$, Z. Ø, sonst o. B. Serum Bil. ++; R.-N und BZ. o. B.; Wa. Ø. Mäßiger Ernährungszustand. †. Sektion: Gallenstein. Eitrige Cholangitis. Milz ++. Braune Atrophie des Herzens usw.

10. Ku. Akute Cholecystitis. Cholangitis. Seit 1912 zwei Gallensteinanfälle, dann längere Zeit o. B. Leber +, Milz Ø. Starker Ikterus. 36,1°. Operation. — Urin o. B. Urobilinogen und Urobilin Ø. Bil. leicht +. Serum Bil. +. Wa. Ø. †. Sektion: Status nach Cholecystektomie. Schlaffes Herz. Fettleber. Trübung der parenchymkeratösen Organe.

11. Goe. Akute Cholecystitis, Cholelithiasis. Schmerzen seit 2 Tagen.

Geringer Ikterus. Hb. und Erythroc. o. B. 16000 Leukoc. Polynucleose. a) Bei Aufnahme. Urin Urobilin +, Urobilinogen +, sonst o. B. Serum Bil. schwach +. b) Urin Urob. Ø. Serum Bil. +++. Dann plötzlicher Ikterus mit Schmerzen. c) Nach Heilung alles o. B. Zu a) Wa. Ø, R.-N 72,0, BZ. 0,12; zu b) R.-N 42,0.

12. Mey T. F. Potator. Akute Leibschmerzen. Leber ++, empfindlich; Milz Ø. Mäßiger Ikterus. 37,6°. a) Urin o. B. Urobilin +, Urobilinogen +. Serum Bil. +, Wa. Ø. Leberfunktion erheblich geschädigt. b) Nach fortgeschrittener Heilung kaum Ikterus. Bil. im Serum leicht +.

13. Schu. Gallenblasenorgane mit Stein. Schüttelfröste. Mittlerer Ernährungszustand. Schwerkrank. Geringer Ikterus. 38,4°. a) Urin E. Spur, Urobilin leicht +, sonst o. B. Serum Bil. ++. Operation. Blut, Stuhl, Urin o. B. Eiter der Gallenblase enthält Ty. b) Nach schneller Besserung Ikterus Ø, Bil. Ø.

14. Ha. Akute Cholecystitis. Cholelithiasis. Mäßiger Ikterus. Urin o. B. Serum Bil. +. Operation.

15. Mey. Akute Cholecystitis. Seit 4 Wochen. Leber Ø, Milz Ø. Kaum Ikterus. Urin Urob. leicht +, sonst o. B. Serum Bil. +. †. Sektion.

16. Koe. Pyelonephritis, Gallensteine mit Verschluß der großen Gänge. Sklerose. Operation. Urin und Bil. E. $^1/_4$ ‰ Sedimentbefund. Serum Bil. +, Wa. Ø, BZ. 0,14 %. Sektion braune Atrophie des Herzens.

Gruppe III. Fälle von „Stauungs“ikterus mit Ausschluß entzündlicher Leber- und Gallenerkrankungen wie von schweren Anämien (Tab. III).

1. Ma. Icterus catarrh. nach Magendarmkatarrh. Go. Leber leicht +. Untersuchung nach ca. 4wöchigem erheblichen, derzeit noch starkem Ikterus, kurz vor dessen allmählichem Abklingen. 36,6°. Urin Urobilin +, Urobilinogen +. Serum Bil. ++.

2. v. H. Icterus catarrh. Kriegsneurose. Seit 1 Woche starker Ikterus. Stuhl entfärbt. Leber +. 37,2°. Urin Urob. Ø, Bil. +, sonst o. B. Serum Bil. ++, R.-N 34,0, Wa. Ø.

3. Kae. Ikterus seit 14 Tagen, derzeit sehr stark. Lues. Salvarsan. Leber Ø, Milz Ø. a) Urin o. B. Urobilin +, Urobilinogen +, Bil. +. Serum Bil. ++, R.-N o. B., BZ. 0,13, Wa. +. b) Nach Embarin leichter abklingender Ikterus.

4. Mat. Icterus catarrh., angeblich seit 3 Monaten, derzeit noch mäßig bis stark. Hb. und Erythroc. o. B. Lymphocytose. Klinisch ist Ikterus nicht endgültig geklärt. Res. leicht herabgesetzt. Urin Urobilinogen ++, Urobilin ++, Bil. ++. Serum Wa. Ø, R.-N o. B., Bil. ++, nach Standpunkt der Diazoreaktion mehrdeutig, zweiphasig.

5. Moe. Icterus catarrh., Adipositas. Nicht ganz geklärt, akuter Verlauf. 37,8°. Urin Urobilin schwach +, Urobilinogen schwach +, Bil. +. Serum Bil. ++, Wa, Ø.

6. Reu. Nach Fieber, Magenkatarrh seit 4 Wochen Ikterus. 37,2°.

Tabelle II.

Fette und Lipoide im menschlichen Blutplasma bei Cholämie II.

Gruppe II. Verschiedene Fälle von akuten (bzw. auch chronischen) entzündlichen Gallenerkrankungen.

Material zur Kenntnis lipämischer Erscheinungen bei Cholämie.

Lecithin; Cholesterin, frei bzw. in Esterbindung; Fettsäuren (als Neutralfett), Gesamtfettsäuren, Gesamtätherextrakt nach Analysenverfahren von W. R. Bloor. Beziehungen der Komponenten des Gesamtätherextraktes untereinander sowie als Teilfraktionen des letzteren. Nebenangaben über chemische Natur des Plasmas.

Zahlen in mg bzw. in g für 100 ccm Plasma.

A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.		H.	J.	K.	L.	M.	N.
Lfde. Nr. Zeichen Termin	Beschaffenheit des Plasmas (bes. Bilirubin) Nebenangaben	Ikterus (klinisch)	Gesamtfettsäuren mg	Lecithin mg	Restfettsäuren +) mg	Cholesterin Gesamt mg	Cholesterin Ester %	Gesamtätherextrakt g	Ges.-Fettsäuren / Lecithin	Lecithin / Ges.-Cholesterin	Lecithin in % von H.	Cholesterin in % von H.	Restfettsäuren in % von H.
1. Schl.	Nach früherer Erkrankung plötzlicher Anfall. Bil. ++, sonst o. B.; fast klar	Ikterus plötzlich stark +	715	280	405	700	25	1,52	2,6	0,4	18	46	27
2. Pr. a)	Ähnlich wie 1. Bil. ++, fast klar	länger stark	960	310	340	660	80	1,63	3,1	0,47	19	40	21
b)	Nach Abklingen Bil. Spur	2tägig ++	267	200	140	580	20	1,02	1,9	0,34	20	58	14
3. Ti.	Nur leichte Befunde. Bil. +, klar	leicht	581	240	320	310	40	0,98	2,5	0,77	24	31	32
4. Schü. a)	Kein Befund; Bil. Spur	kein	370	200	80	310	66	0,74	1,85	0,65	27	42	11
b)	Bil. +, klar	leicht	540	220	240	400	50	0,97	2,3	0,55	23	40	25
c)	Nach Heilung Bil 0	kein	400	240	100	250	66	0,71	1,7	0,86	34	35	14
5. Ha. a)	Keine Befunde; Bil. ++, leicht trübe	stark seit kurzem	680	300	320	610	33	1,40	2,3	0,5	21,5	44	23
b)	Nach Abklingen Bil. Spur	kein	520	270	250	520	20	1,24	2,0	0,5	22	42	20
c)	**Neuer Anfall; Bil. leicht +**	**gering**	**695**	**250**	**310**	**710**	**36**	**1,46**	**2,8**	**0,35**	**17**	**50**	**21**

6. Koe.		Geringe Befunde; Bil.+, klar	leicht	425	290	120	360	45	0,82	1,4	0,4	35	44	15
7. See.		Geringe Befunde, Bil. ++, fast klar	stark seit länger	1085	330	425	740	58	1,95	3,3	0,4	17	40	22
8. Moe.		Kaum Befunde; Bil.+, klar	mäßig seit länger	430	220	200	310	33	0,82	1,9	0,7	27	38	24
9. Pa.		Geringer Ernährungszustand.												
	a)	Einzelne Befunde; Spektr. o. B.	mäßig kurz	385	100	270	450	15	0,87	3,8	0,2	13	52	31
	b)	Leichte Hydrämie; Bil. ++		405	80	320	420	10	0,95	5,1	0,19	85	44	34
10. Goe.	a)	Akut. Kaum Befunde. Bil. schwach +	leicht	480	180	190	350	70	0,9	2,6	0,5	20	39	21
	b)	O. B.; Bil. ++, fast klar	plötzlich stark	695	300	290	720	36	1,52	2,3	0,4	20	47	19
	c)	Nach Ablauf Bil. Spur	kein	545	200	180	410	76	1,02	2,8	0,5	20	41	18
11. Ku.		Leichte Hydrämie; Bil. ++, klar	stark seit Tagen	410	120	240	580	20	1,02	3,4	0,2	12	58	24
12. Mey.		Klar; kaum Befde.; Bil. + Klar; kein Befd.; Bil. leicht	mäßig kaum	830	280	420	490	58	1,42	3,0	0,6	20	34	30
13. Schu.		Mittl. Ernährungszustand.												
	a)	Leichte Befunde; Bil. ++	gering	335	120	170	520	25	0,89	2,8	0,2	13	58,6	20
	b)	Nach schnellem Abklingen Bil. 0	kein	360	200	150	320	73	0,84	1,8	0,7	24	38	18
14. Ha.		Klar; kaum Bfde.; Bil. +	mäßig	540	240	240	480	36	1,1	2,2	0,5	22	43,6	22
15. Mey.		Klar; o. B.; Bil. +	mäßig	715	200	310	520	70	1,26	3,6	0,4	16	41,3	24,6
16. Koe.		Braune Atrophie. Befunde (R.-N) mäßig; Bil. +; leichte Hydrämie	mäßig	350	180	100	410	40	0,81	1,9	0,49	32	50,5	12,5

Bemerkungen: +) Restfettsäuren (soweit nicht auf Lecithin und Cholesterin zu verrechnen) und Restfettsäuren × 1,05 = Neutralfett.

++) a) b) c) verschiedene Termine desselben Krankheitsfalles

+++) Relationen und Prozentzahlen stark abgerundet.

Tabelle III.

Fette und Lipoide im menschlichen Blutplasma bei Cholämie III.

Gruppe III. Fälle von Stauungsikterus mit Ausschluß entzündlicher Leber- und Gallenerkrankungen (wie schwerer Anämien), „katarrhalischer Ikterus“.

Material zur Kenntnis lipämischer Erscheinungen bei Cholämie.

Lecithin; Cholesterin, frei bzw. in Esterbindung; Fettsäuren (als Neutralfett), Gesamtfettsäuren, Gesamtätherextrakt nach Analysenverfahren von W. R. Bloor. Beziehungen der Komponenten des Gesamtextraktes untereinander sowie als Teilfraktionen der letzteren. Nebenangaben über chemische Natur des Plasmas.

Zahlen in mg bzw. in g für 100 ccm Plasma.

A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.		H.	J.	K.	L.	M.	N.
Lfde. Nr. Zeichen Termin	Beschaffenheit des Plasmas (bes. Bilirubin) Nebenangaben	Ikterus (klinisch)	Gesamt-fettsäuren mg	Lecithin mg	Rest-fettsäuren +) mg	Cholesterin Gesamt mg	Cholesterin Ester %	Gesamt-ätherextrakt g	Ges.-Fettsäuren / Lecithin	Lecithin / Ges.-Cholesterin	Lecithin in % von H.	Cholesterin in % von H.	Restfettsäuren in % von H.
1. Ma.	Fast klar. Sonst o.B. Bil. ++	stark seit länger	750	200	320	580	70	1,51	3,75	0,34	13,2	31,8	21,2
2. v. H.	Fast klar. Sonst o.B. Bil. ++	stark seit 1 Woche	730	220	280	720	58	1,52	3,3	0,4	14,5	47,4	18,0
3. Kae. a)	Kaum Befde., leicht trübe. Bil. ++	sehr stark seit länger	880	480	240	830	50	1,85	1,83	0,3	26,0	45,0	13,0
b)	Abklingend. O.B. Bil. Spur	kaum	900	420	170	600	66	1,50	2,15	0,7	28,0	40,0	11,3
4. Mat. a)	Befunde s. Angaben über Fälle. Bil. ++	erheblich seit Monaten	525	320	190	410	36	1,04	1,7	0,8	32,0	41,0	19,0
b)	Leicht trübe. Bil. ++	noch erheblich	570	300	160	370	73	1,03	1,9	0,8	30,0	37,0	16,0
5. Moc.	Leicht trübe. O.B. Bil. ++	stark	1260	420	570	780	70	2,19	3,0	0,59	19,1	35,6	26,0

6. Reu.		O. B. Siehe Text. Bil. +++	sehr stark seit Wochen	1270	220	620	977	66	2,35	5,8	0,22	9,4	41,6	26,4
7. Du.		Mäßig ernährt. O. B. Bil. +++	sehr stark seit 9 Tagen	520	120	200	780	40	1,35	4,3	0,15	9,0	60,0	15,0
8. Ku.		Wohl o. B. Bil. ++	stark seit 5 Tagen	710	180	320	620	58	1,40	4,0	0,3	12,9	43,9	22,7
9. Sche.		Mäßig ernährt. Bil. ++	mäßig	285	140	80	380	36	0,61	2,0	0,36	23,0	62,2	13,1
10. Gu.	a)	Kaum Befd. Bil. +++	mäßig seit Wochen	1020	220	420	820	58	1,83	4,7	0,27	12,0	45,0	23,0
	b)	Abklingend. Bil. leicht +	leicht	590	240	220	420	66	1,07	2,5	0,6	22,4	30,9	20,5
	c)	Fast völlige Heilung.	kaum	480	180	210	260	73	0,79	2,7	0,7	22,8	33,0	26,8
11. Ko.	a)	Siehe Text. Leicht trübe. Bil. +++	} sehr stark	1080	340	490	1050	48	2,27	2,5	0,37	17,1	46,2	21,6
	b)	Bil. +++		1300	340	560	980	71	2,42	4,0	0,34	14,1	40,5	23,1
	c)	O. B. Bil. Spur	fast 0	570	220	240	320	76	0,97	2,6	0,7	22,0	32,0	24,0
12. Kie.		Leichte Befde. Spektr. o. B. Bil. +++	stark seit 2 Wochen	1295	310	560	1220	58	2,63	4,2	0,25	11,8	47,0	21,3
13. Schw.		O. B. Bil. ++ (Erscheinungen abklingend)	stark seit Wochen	780	300	280	480	80	1,35	2,6	0,6	22,2	35,6	20,8
14. Hm.		Mittlerer Zustand. O. B. Bil. ++	mäßig sinkend	600	200	220	420	77	1,09	3,0	0,5	18,4	35,3	20,0
15. Oe.		Guter Zustand. O. B. Bil. +++	stark seit 3 Tagen	620	300	310	600	25	1,32	2,1	0,5	22,7	51,5	23,5
16. Rei.		Fieber Go. Bil. ++	stark länger	450	120	250	520	30	1,02	3,8	0,23	12,0	52,0	25,0

Bemerkungen: +) Restfettsäuren (soweit nicht der Verrechnung auf Lecithin und Cholesterin fähig) als solche genannt. Restfettsäuren $\times$ 1,05 = Neutralfett.

++) a) b) c) verschiedene Termine desselben Krankheitsfalles.

+++) Prozentzahlen und Relationen stark abgerundet.

Tabelle IV.

Fette und Lipoide im menschlichen Blutplasma bei Cholämie IV.

Gruppe IV. Lebercirrhosen, verschiedene Fälle.

Material zur Kenntnis lipämischer Erscheinungen bei Cholämie.

Lecithin; Cholesterin, frei bzw. in Esterbindung; Fettsäuren (als Neutralfett); Gesamtfettsäuren; Gesamtätherextrakt, nach Analysenverfahren von W. R. Bloor. Beziehungen der Komponenten des Gesamtätherextraktes untereinander sowie als Teilfraktionen des letzteren. Nebenangaben über chemische Natur des Plasmas.

Zahlen in mg bzw. in g für 100 ccm Plasma.

A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.		H.	J.	K.	L.	M.	N.
Lfde. Nr. Zeichen Termin	Beschaffenheit des Plasmas (bes. Bilirubin) Nebenangaben	Ikterus (klinisch)	Gesamtfettsäuren mg	Lecithin mg	Restfettsäuren +) mg	Cholesterin Gesamt mg	Cholesterin Ester %	Gesamtätherextrakt g	Ges.-Fettsäuren / Lecithin	Lecithin / Ges.-Cholesterin	Lecithin in % von H.	Cholesterin in % von H.	Restfettsäuren in % von H.
1. Md.	Leichte Hydrämie; trübe. Mäßige Befunde (BZ., R.-N). Spektr. o. B. Bil. ++	leicht bis mäßig dauernd	980	710	170	620	70	2,01	1,53	1,1	35	31	8,52
2. Wu.	Mäßige Befunde; fast klar. Spektr. o. B. Bil. ++	sehr stark seit länger	890	420	330	620	58	1,65	2,3	0,7	25	20	38
3. Kö. a)	Fettsucht. Leichte Hydrämie. Ziemlich abweichende Befunde (s. Text); trübe	erheblich dauernd	700	170	400	320	77	1,09	4,1	0,53	16	40	30
b)	Desgl. (später)		655	120	330	480	70	1,19	5,5	0,25	10	30	40
4. Gs.	Mäßige Befunde. Leichte Anämie; leicht trübe	subikterisch	970	400	380	510	80	1,50	2,4	0,8	27	25	34
5. Pt.	Geringe Befunde. Bil. + klar bis leicht trübe	leicht	740	420	320	310	70	1,21	1,9	1,3	35	26	26
6. Lg.	Leichte Hydrämie, Befunde (BZ.). Bil. +, klar	subikterisch	560	200	290	280	58	0,90	2,8	0,7	22	32	31

7. Ux.	a) Hypertroph. Cirrhose. Fast klar. Geringe Befunde. Bil. ++	stark seit Tagen	490	220	210	520	33	1,09	2,2	0,42	20	20	50
	b) Wie a). Bil. +++, klar. Einzelne Befunde	stark seit 2 Wochen	760	300	340	620	45	1,49	2,53	0,48	20	23	40
	c) Mäßige Hydrämie, geringe Anämie. Spektr. o. B. Bil. ++	stark seit 4 Wochen	410	140	180	420	40	0,88	2,9	0,33	16	20	48
8.	Lebercirrhose. Klar, o. B. Bil. ++	stark seit Wochen	1260	550	620	520	70	1,98	2,3	1,06	27,5	26	31
9.	Lebercirrhose; leichte Hydrämie, fast klar. Mäßige Befunde	mäßig seit länger	705	320	290	380	66	1,19	2,2	0,84	27	24	32

Bemerkungen: +) Restfettsäuren als solche (soweit sie nicht auf Lecithin bzw. Cholesterin der Verrechnung fähig sind) genannt.

++) a) b) c) verschiedene Termine desselben Krankheitsfalles.

+++) Relationen und Prozentzahlen stark abgerundet.

Stuhl entfärbt. Ikterus sehr stark. Res. leicht herabgesetzt. Urin o. B., nur Bil. Serum Wa. Ø, Bil. +++.

7. Sche. Icterus catarrh. Erschöpfung. Mäßiger Ernährungszustand. Bakt. Ø. Res. leicht herabgesetzt. Ikterus mäßig. Urin nur Bil. Sedimentbefund. Serum Wa. Ø, Bil. ++.

8. Kn. Icterus catarrh. seit 5 Tagen mit Fieber. Ikterus stark. 37,3°. Urin Urobilin ++, Urobilinogen ++, sonst o. B. Bil. +. Serum Bil. ++, Wa. Ø.

9. Du. Icterus catarrh. Seit 9 Tagen. Mäßiger Ernährungszustand. 37,3°. Entfärbter Stuhl. Leber Ø, Milz Ø, Urin nur Bil., sonst o. B. Serum Bil. +++ maximal, Wa. Ø.

10. Gu. Icterus catarrh. Seit 6 Wochen Magendarmbeschwerden. Ikterus mäßig. Stuhl zeitweise entfärbt. a) Leber leicht +, Milz Ø. Reduzierter Ernährungszustand. Hb. und Erythroc. o. B. 7600 Leukoc. (39% Lymphoc., 11% Übergang). Res. leicht herabgesetzt. Urin Bil. leicht +, Urobilin ++, Urobilinogen ++. Serum Bil. +++, Wa. Ø. b) Besserung. Milz Ø, Leber Ø, Urin fast o. B. Serum Bil. leicht +. c) Bei fast völliger Heilung.

11. Ko. Icterus catarrh. 1913 Lues. Mehrere Kuren Hg in früheren Jahren. Salvarsan noch vor 4 Wochen. Mit langsamem Eintreten des Ikterus Drüsenschwellung. Verstärkung des Ikterus bis vor ca. 1 Woche, dann gleichbleibend maximal. a) Guter Ernährungszustand. Leber sehr klein, nicht zu fühlen. Seit 10 Tagen benommen, kaum Nahrungsaufnahme. Milz Ø, Leberfunktion herabgesetzt. Stuhl entfärbt. b) Bei stärkerem Ikterus Ödeme, Ascites, wieder Stuhl gefärbt. Leber-

funktion noch erheblich geschädigt. c) Nach langsamem Abklingen geheilt, ca. 6 Monate nach Termin a). Urin a) E. Ø, Z. Ø. Leucin, Tyrosin + usw. Urobilin, Urobilinogen Ø, Bil. +. b) Ähnlich wie a), Auftreten von Urobilin und Urobilinogen in geringer Menge. c) Fast normal. Serum a) Bil. +++ maximal, ca. 650 × Norm. R.-N 49,0 mg, Amino-N (ber.) 39,0 mg usw., BZ. 0,09 %. b) Bil. +++. c) Bil. Spur, Wa. Ø.

12. Kie. II. Icterus catarrh. ähnlich wie 11. Im schwersten Zustande bei erheblicher Leberschädigung gewisse Annäherung an akute gelbe Leberatrophie. Guter Ernährungszustand. Stuhl entfärbt. Urin und Bil. ++. Serum Bil. +++ maximal, rd. 1000 × Norm. Später †.

13. Schw. Icterus catarrh. Neurasthenie. Ikterus seit etwa 6 Wochen. Entfärbter Stuhl. Jetzt eben abklingend. 36,7°. Mittlerer Ernährungszustand. Milz, Leber Ø. Magenbeschwerden (Hyperacidität). Stuhl, Blut steril. Urin Bil. +, Urobilin leicht +. Serum Bil. ++, Wa. Ø, Widal Ø, R.-N 35,0 mg.

14. Hm. Icterus catarrh. nach Magenbeschwerden. Mittlerer Ernährungszustand. Leber und Milz leicht +. Ikterus mäßig. Urin Bil. Ø, Urobilinogen und Urobilin leicht +. Serum Bil. ++, R.-N o. B.

15. Ol. Starker Icterus catarrh. seit 3 Tagen. Guter Ernährungszustand. Leber, Milz Ø. Urin Urobilin ++, Urobilinogen ++, Bil. +, sonst o. B. Serum Bil. +++, ca. 700 × Norm.

16. Rei. Icterus catarrh. nach Go. (Artigon). Dauernd Fieber bei Otitis usw., entfärbter Stuhl. Ikterus stark. 37,7°. Urin o. B., Bil. +, Urobilin Spuren. Serum Bil. ++.

Gruppe IV. Lebercirrhose (Tab. IV).

1. Md. Lebercirrhose. Ödeme. Ascites. Herzgeräusche. Ikterus leicht bis ?. 35,7°. †. Sektion: Cirrhose, Sklerose, Fettgewebsnekrose des Pankreas, Aortitis luica. Gichtniere. Urin Urobilin ++, Urobilinogen ++, Bil. Ø. Serum Bil. ++, R.-N 42,0 mg, BZ. 0,12 %, Wa. +.

2. Wu. Cirrhose, seit 4 Wochen Symptome. Leber vergrößert, Milz ?. Ikterus sehr stark. 36,4°. Urin E. Ø, Z. Ø, cyl. Leukoc. Bil. +, Urobilin Ø, Urobilinogen Ø. Serum Bil. ++, Wa. Ø. R.-N 60,0 mg, Amino-N (ber.) 28,0 mg, BZ. 0,12. †. Sektion: Cirrhose, Gastritis, geringe Sklerose, Trübung des Nierenparenchyms.

3. Kö. Cirrhose. Chronische Nephritis. Sehr fett, ödematös. Unregelmäßige Herzaktion. Ikterus erheblich. 36,5°. Urin Urobilinogen leicht +, Urobilin +, Bil. leicht +, E. Spur, Z. Ø. Sedimentbefund. Serum Bil. +, Wa. Ø, R.-N 68,0 mg, BZ. 0,16 %. †. Sektion: Cirrhose, subakute Glomerulonephritis, Milzschwellung, Sklerose.

4. Gs. Cirrhose. 1913 Ca. vesicae operiert. Leberbeschwerden. Leber und Milz vergrößert. Hb. und Erythroc. mäßig vermindert, qualitativ o. B. Subikterisch. 37,5°. Urin E. Spur, Z. Ø. Serum Wa. Ø. Bil. leicht +.

5. Pt. Cirrhose. Chronische Arthritis. Alkohol +. Leber vergrößert, derb, Milz vergrößert. Ikterus fraglich bis ganz leicht. 36,7°. Urin

Urobilinogen +, Urobilin +, Bil. leicht +, sonst o. B. Serum Bil. +, Wa. Ø, R.-N o. B., B. 0,13%. Leberfunktion mäßig geschädigt.

6. Lg. Cirrhose. Leber erheblich +, Funktion stärker geschädigt. Milz ?. Ascites. Subikterisch. 36,3°. Urin Urobilinogen +, Urobilin ++, Bil. Ø. Serum Bil. +, Wa. Ø, R.-N 31,0 mg mit gewissen außernormalen Erscheinungen, BZ. 0,16%.

Gruppe V. Weitere Fälle (Tab. V).

1. Ho. Seit 3 Wochen Symptome von Ikterus. Leber höckerig vergrößert. Ascites. Herzgeräusche. Milz Ø. Ikterus leicht 36,7°. Urin Bil. +, Urobilin Ø, E. Spur, Z. Ø, Leukoc. Hyal. Cyl. Serum Bil. ++, Wa. Ø. †. Sektion: Primäres Ca. der Leber neben Cirrhose. Gastritis. Enteritis. Sklerose. Herzhypertrophie. Mikroskopisch ausgesprochene Lebercirrhose. Degenerative Veränderungen des Parenchyms. Niere größte Verfettung. R.-N ante mortem erhöht mit besonderen Befunden.

2. Wd. Herzleiden. Leber stark +. Ödeme. Lungeninfarkt. Hb. 65%, Erythroc. parallel. Ikterus stark bis mäßig. 36,1°. Urin E. +, Z. 0. Cyl. Leukoc. Urobilinogen und Urobilin +, Bil. +. Serum Bil. +, Wa. +, R.-N 50,0 mg mit besonderer Struktur. BZ. 0,16%. †. Sektion: Mitralstenose und Insuffizienz. Endokarditis. Transsudate. Infarkte Niere und Milz. Luische Lebernarben. Duodenalkatarrh (Icterus catarrh.). Geringe Sklerose.

3. Sk. Altersschwäche und Sklerose. Herztöne dumpf und leise. Rigide Arterien. Leber und Milz vergrößert. Leichter Ikterus. 36,6°. Urin E. Ø, Z. Ø, Urobilin +, Bil. leicht +. Serum Bil. +, Wa. Ø, R.-N o. B.

4. Gd. Seit 5 Jahren herzleidend. Seit 4 Wochen Ödeme. Dekompensierte Mitralinsuffizienz. Leber stark +. Hb. und Erythr. o. B. Ikterus leicht. 36,6°. Urin E. Spur. Leukoc., Epith., Erythr. fast o. B. Serum Wa. Ø, R.-N o. B., Bil. +. Blutdruck 140/75. †. Sektion: Insuffizienz der Mitr. und Aorten. Stauungsersch. Transsudate. Geringe Sklerose.

5. Fr. Angina mit abnormer lymph. Reaktion. Exanthema. a) Drüsenschwellung. Milz +. Kaum Ikterus. Hb. 76%. Erythroc. o. B. 10600 Leukoc. (67% Lymphoc.). 38,2°. Urin E. Spur, Urobilin +, sonst o. B. Serum Bil. ++. b) Milz noch +. Exantheme Ø. 4,2 Mill. Erythroc. 37,1°. Urin o. B. Serum Wa. +, Bil. leicht +. c) Fast geheilt. Hb. 80%. 4,6 Mill. Erythroc., 5000 Leukoc. (28% Lymphoc.). 37°. Urin o. B. Serum Bil. leicht.

6. Goe. Myokarditis. Endokarditis. Spl. Polyarthritis. Blut steril. Herzschwäche. Mitralinsuffizienz. Ikterus mäßig bis stark. 36,8°. Urin E. Ø, Z. Ø, o. B. Serum Bil. + bis ++, Wa. Ø, sonst o. B. BZ. 0,16%.

7. Fälle W. 1 (1915); 2, 3 (1916); 5 (1917); 4 (1917); sämtlich akute gelbe Leberatrophie. 1, 2, 3, 5 letal; 4 geheilt. l. c. diese Zeitschr. Lipämiekomplex beschrieben 1917 [1]).

[1]) Joh. Feigl und H. Luce, Über akute gelbe Leberatrophie. I. Diese Zeitschr. 79, 162 bis 202, 1917 (Orthheft). Enthält Fälle 1, 2, 3

Tabelle V.

Fette und Lipoide im menschlichen Blutplasma bei Cholämie V.

Gruppe IV. Verschiedenartige Fälle.

Material zur Kenntnis lipämischer Erscheinungen bei Cholämie.

Lecithin; Cholesterin, frei bzw. in Esterbindung; Fettsäuren (als Neutralfett), Gesamtfettsäuren, Gesamtätherextrakt durch Analysenverfahren von W. R. Bloor. Beziehungen der Komponenten des Gesamtätherextraktes untereinander sowie als Teilfraktionen des letzteren. Nebenangaben über chemische Natur des Plasmas.

Zahlen in mg bzw. in g für 100 ccm Plasma.

A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.		H.	J.	K.	L.	M.	N.
Lfde. Nr. Zeichen Termin	Beschaffenheit des Plasmas (bes. Bilirubin) Nebenangaben	Ikterus (klinisch)	Gesamtfettsäuren mg	Lecithin mg	Restfettsäuren +) mg	Cholesterin frei mg	Cholesterin Ester %	Gesamtätherextrakt g	Ges.-Fettsäuren / Lecithin	Lecithin / Ges.-Cholesterin	Lecithin in % von H.	Cholesterin in % von H.	Restfettsäuren in % von H.
1. Ho.	Mäßige Befunde; fast klar. Bil. ++. Leichte Hydrämie	leicht seit langem	655	220	270	580	40	1,31	3,0	0,38	16,8	44,3	20,6
2. Wd. a)	Leichtere Hydrämie; fast klar. Bil. +	stark bis mäßig, dauernd (wechselnd)	745	380	320	370	58	1,24	2,0	1,03	30,6	30,0	26,0
b)	Stärkere Hydrämie; leichtere Anämie. Bil. +	desgl.	550	310	220	410	36	1,06	1,8	0,76	30,0	40,0	20,8
3. Sk.	Kaum Befunde; klar. Bil. leicht +	leicht	515	280	210	320	45	0,82	1,86	0,88	34,1	39,0	25,6
4. Gd.	Fast klar. Geringe Befunde. Bil. +. Hydrämie	dauernd mäßig bis leicht	390	210	170	240	40	0,70	1,9	0,88	30,0	34,3	24,3

5. Fr.	a)	Geringe Befunde; fast klar. Bil. ++	fast Ø	485	220	180	270	76	0,825	2,2	0,81	26,5	32,5	21,7
	b)	Desgl.; klar. Bil. ++	gering	530	240	210	320	66	0,93	2,3	0,8	26,0	34,4	22,9
	c)	Fast ganz normal; klar. Bil. leicht	fraglich	465	270	190	200	58	0,75	1,7	1,35	36,0	27,0	24,0
6. Goe.		Leichte Hydrämie. Kaum Befunde; fast klar. Bil. + bis ++	dauernd stark bis mäßig	545	190	250	320	70	0,94	2,87	0,6	20,0	34,0	26,6
7.		Akute gelbe Leberatrophie. Tödliche Fälle 1, 2, 3, 5; geheilter Fall 4; a. a. O. d. Zeitschr. 1917	l. c. nach dem lipämischen Bilde beschrieben											
8. Ux.		Desgl. neuer Fall (1918).												
	a)	Wie 6. Einsetzender Ikterus. Serum o. B., klar. Bil. +	mäßig	445	320	130	180	68	0,72	1,4	1,8	44,4	25,0	18,0
	b)	Stärkster Ikterus. Bil. +++	sehr stark	550	270	270	420	31	1,07	2,4	0,64	25,2	40,0	25,2
	c)	4 Tage ante mortem leichte Hydrämie. Bil. +++	sehr stark	690	90	380	740	45	1,48	7,6	0,12	6,1	50,0	39,0
	d)	1 Tag ante mortem Bil. +++	sehr stark	600	40	460	1009	15	1,65	15,0	0,04	2,4	61,0	28,0

Bemerkungen: +) Restfettsäuren als solche (soweit sie nicht auf Lecithin und Cholesterin verrechnet werden können) genannt

++) a) b) c) verschiedene Termine eines Krankheitsfalles.

+++) Relationen und Prozentzahlen stark abgerundet.

8. Ux. Akute gelbe Leberatrophie (1918). a) Einsetzender Ikterus (mäßig). Hb. und Erythroc. usw. o. B. 37°. Urin Bil. Ø, Urobilin ++. Serum Bil. +. b) Nach 3 Tagen stärkster allgemeiner Ikterus. Leichte Anämie. Bil. +++. c) Leichte Hydrämie, leichte Anämie, Ikterus sehr stark; Urin nur Bil., kaum Urobilin, 4 Tage ante mortem. d) 1 Tag ante mortem Bil. +++.

Kurze Besprechung der Befunde.

Die Ermittlung des Bilirubins geschah durch die Diazoreaktion. Bezieht man sich auf den eben erkennbaren Ausfall der schönen und scharfen Reaktion, der von Feigl und Querner später als Umschlag bezeichnet wird, und nimmt ihn als Schwelle, so lassen sich Abstufungen der Bilirubingehalte in angenäherter Schätzung, die naturgemäß bei reichlichen Gehalten präziser wird, machen. Befunde mit +++ liegen in dieser Anordnung, so ermittelt (fast durchgehends) über dem 200fachen Werte der Norm; solche mit dem Zeichen ++ von 100 bis 200 entsprechend; mit + gekennzeichnete liegen zwischen dem 10fachen und 100fachen Grade der Intensität einer Probe, die als Umschlag zu erkennen ist. Schwach + reicht hinab bis zum Fünffachen. Diese durch Verdünnung geschätzten Stufen sind nach unten noch näher differenziert („Spur") und hängen in ihrer Charakteristik von der Kenntnis normalphysiologischer Beträge (Feigl und Querner) ab. Naturgemäß sind die Gradbestimmungen allgemein nur genähert. Es handelt sich stets um sogenannte „prompte" Diazoproben.

Die klinischen Angaben sind aus Gründen der Raumersparnis kurz gefaßt. Ein sichtlicher „Ikterus" würde ein einseitiges Maß darstellen, weshalb die objektive Bilirubinprobe dargestellt wurde. Eine graduelle oder (erst recht) zeitliche Parallelität zwischen dem Ikterus (Haut und Skleren) und dem chemischen Befunde besteht durchaus nicht immer; initiale und abklingende Fälle zeigen die größten Abweichungen (siehe bei Feigl und Querner).

---

und 4. Ebenda II. 207 bis 224. — Joh. Feigl, Über akute gelbe Leberatrophie. III. Fette und Lipoide. Diese Zeitschr. 86, 1 bis 48, 1918. Durchgehende Beschreibung der Lipämiebilder für die letalen Fälle 1, 2, 3, 5 und den geheilten Fall 4. — Joh. Feigl und H. Luce, Über akute gelbe Leberatrophie. IV. Zusammenfassung usw. Ebenda 86, 48 bis 98.

Die chemischen Methoden der Darstellung und Verknüpfung von Einzelwerten und Gruppen des lipämischen Komplexes nach W. R. Bloor wurden in vorhergehenden Mitteilungen mehrfach nach dem Charakter der Isolierung wie der Bestimmung beschrieben[1][2]).

Die vergleichende Beurteilung der Leistung (Umfang, Reichweite, Stichhaltigkeit) wurde noch kürzlich zusammenhängend besprochen in einer Mitteilung, die für weitere über Lipämiebilder, einführende Betrachtungen enthalten sollte[3]). „Lecithin“, errechnet aus dem Lipoid-P (isoliert durch eine bestimmt geartete Extraktion) hängt ab von der Annahme des (theoretischen) Phosphatidbildes (siehe frühere Mitteilung). Die Zahlen nach Bloor entsprechen in ihrer Höhe etwa denen nach Greenwald. Indes steht noch eine vergleichende Prüfung der beiden Voraussetzungen — Extraktion bzw. Fällung — aus; die Möglichkeit, daß bestimmte Pathochemien Anlaß zu Abweichungen geben, hat sich wiederholt gezeigt (Verf.); sie kann nicht ohne Aufklärung verbleiben. Diese modernen Methoden geben immerhin ein wenig höhere Normalien, als sie früher gefunden wurden. Die Isolierung und Bestimmung des Gesamtcholesterins nach Bloor liefert höhere Zahlen, als sie sonst gesehen werden (allgemeines Mittel ca. 0,17%). Die Angabe, daß sie rund 30% über denen von Authenrieth und Funk liegen, ist nur angenähert und kann kaum für abwegige Verhältnisse generell Geltung haben. Wir haben, im System der Analyse nach Bloor, das Verfahren gewählt, obwohl Bedenken nicht von der Hand zu weisen sind, die gerade bei Cholämie auftreten können. Indes ist, wie früher erörtert, die hydrolytische Spaltung als vorbereitende Manipulation nicht frei von Bedenken. Uns stehen Vergleichsuntersuchungen zur Hand[4]); weitere speziell zur Kritik vorliegenden Materials sind für eine engere Methodologie des Blutcholesterins (mit Neumann) reserviert und daher zurückgestellt.

„Neutralfett“ nach Bloor ist eine Restgröße insofern, als nach Unterbringung von Fettsäuren auf das errechnete Lecithinmolekül und den Esteranteil des Cholesterins ein Betrag hinterbleibt, der als Glycerid formuliert wird. Statt dessen kann man mangels der Möglichkeit, etwa freie Fettsäuren bzw. Seifen (Feigl bei Leberatrophie, Imrie

---

[1]) Joh. Feigl, Deskriptive Biochemie von Ödemzuständen I. Diese Zeitschr. **85**, 365 bis 465, spez. 380ff.

[2]) Ders., Über akute gelbe Leberatrophie III, Fette und Lipoide des Blutes. Diese Zeitschr. **86**, 1 bis 48, spez. 5ff., 1918.

[3]) Über das Vorkommen und die Verteilung von Fett und Lipoiden im Blute bei Geisteskrankheiten. Chemische Beiträge zur Kenntnis spezifischer Lipämien II. Diese Zeitschr. **1918**. Originalstellen über Lecithin und Cholesterin bes. in 3) (Bloor, Greenwald, Müller usw.).

[4]) l. c. 2) Tab. V, S. 17ff. Vergleiche der Methoden Weston, Weston-Kent, Czonka, Authenrieth, Gettler und Baker, Bloor.

bei diabetischer Lipämie usw.) in einschlägigen mikrochemischen Analysenwerten zahlenmäßig darzustellen, die Restgröße als solche bestehen lassen. (Umrechnung zum Neutralfett mal 1,05, Bloor.) Diese Wiedergabe des Neutralfettes verlangt die Ermittlung der Esterquote des Cholesterins. Das geschah nach Bloor und Knudson. Auch diese auf die Digitonidbildung gegründete (Windaus) Reaktion ist, obschon sie Genügendes leisten dürfte, besonders im Hinblick auf die sonstigen Vorzüge nicht frei von Bedenklichkeiten. Es kommen die Beobachtungen von Lipschütz über Oxycholesterin, „Polyoxydate" und deren Ester in Betracht, sowie die Löslichkeitsverhältnisse[1]). Immerhin sind die „Normalien" des plasmatischen Estercholesterins (nach dieser Methode) zureichend beschrieben, um in pathochemische Zahlen Einblick zu bieten. Der Gesamtätherextrakt sowie das Gesamtfett sind rechnerische Größen[2]). Erstere ist in älteren Arbeiten häufig genug nicht befriedigend dargeboten. Auch die Gesamtfettsäuren sind durch Rechnung, allerdings mit bevorzugter Genauigkeit, erzielt. Die Werte nach Bloor stimmen gut mit den sonstigen der Literatur überein. Der Vorzug des analytischen Ganges zur Darstellung des Lipämiekomplexes (Bloor) ist die Verkettung der Glieder. Mit Hilfe der Methodik konnten die noch ganz uranfänglichen Ergebnisse über Lipämiebilder bei „Ikterus und Cholämie" durchgearbeitet werden.

Zu den von Bloor (an Terroine, Schäffer und Mayer anknüpfend) formulierten Relationen fügen wir die prozentische Gliederung des „Gesamtätherlöslichen" hinzu, eine bildliche Darstellung des Lipämiekomplexes, die früher viel gewählt wurde und heute noch benutzt wird bzw. benutzt zu werden verdient[3]).

Obwohl früher gelegentlich genannt, seien die „Normalien" der gesamten Stoffe, Fraktionen, Beziehungen usw. zum Vergleiche der vorgebrachten Zahlen aufgeführt[4]).

Lecithin: 170,0 mg bis 300,0 mg, nach bisherigen Erfahrungen kombiniert. Durchschnitt 200,0 mg bis 220,0 mg. Cholesterin: 190,0 mg bis 310,0 mg. Durchschnitt 230,0 mg (Bloor), 220,0 mg bis 200,0 mg (Feigl). Esteranteil: ältere Annahme von Bloor 66% des Gesamtcholesterins; Bloor und Knudson (1917) 58%, mit Variationen von

---

[1]) J. Lifschütz, Zur Analyse des Cholesterins. Zeitschr. f. physiol. Chem. **3/4**, 89 bis 92, 101, 1918, sowie frühere Arbeiten.

[2]) W. R. Bloor, The distribution of the lipoids in human blood. Journ. of Biol. Chem. **25**, 577 bis 601, 1916, spez. S. 587; dort vollständige Literatur. Ferner Arbeiten vom Verf. 1917 und 1918.

[3]) W. R. Bloor, l. c. 2) sowie Verf. über akute gelbe Leberatrophie III, 1918.

[4]) Zitiert bei Verf. über Ödeme I, über Leberatrophie III, sowie Fette und Lipoide bei Geisteskrankheiten (Chemische Beiträge zur Kenntnis spezifischer Lipämien II). Diese Zeitschr. **1918**, l. c. Nähere Angaben speziell in letzterer Mitteilung.

15% nach unten wie nach oben[1]). Neutralfett: 200,0 mg bis 40,0 mg, Durchschnitt rund 100,0 mg. Gesamtfettsäuren: 500,0 mg bis 350,0 mg, Durchschnitt um 400,0 mg, meist etwas darunter. Die Zahlen sind Nüchternwerte Gesunder bei einigermaßen konstanter Ernährung und mäßiger bis geringer Arbeitsleistung. Die Abweichungen der Geschlechter werden sich eventuell aus unvollständiger Statistik erklären lassen. Die Werte sind bezogen auf 100,0 ccm Plasma. Die Relation Lecithin zu Cholesterin wird gefunden mit 1,26 bis 0,75, mit rund 0,85 bis 0,95 als Durchschnitt. Die Relation Gesamtfettsäuren zu Lecithin erzielt sich durchschnittlich zu 1,70 bis eventuell 2,00, Extrem 2,70 und 1,4. Die Relationen sind zitiert aus kombinierten Angaben.

Der Gesamtätherextrakt, eine rechnerisch formulierte Größe (siehe früher), gibt im Durchschnitt 700,0 mg mit Extremen von 850,0 mg und 550,0 mg für 100 ccm Plasma nach kombinierten Befunden. Beziehungen zwischen Lecithin und Neutralfett können von Interesse sein, wie Verf. a. a. O. zeigte, um die Lecithinämie zu belegen[2]). Hier kann eine ähnliche Rechnung nützlich werden, da (siehe unten) das Absinken des Phosphatids gegenüber dem Neutralfett Tatsache wird.

Nach der Wahl der vorstehenden Methoden stehen einzelne Ausschnitte des lipämischen Komplexes zwar auf einseitigen (immerhin vergleichbaren und ihrerseits vollwertigen) Wertausdrücken; doch sind die Zusammenfassung einzelner Gesichtspunkte zu einem Wurfe sowie die guten Stützen durch andere Materialien von Bloor und Feigl, endlich die guten begrifflichen Züge des Analysensystems von hohem Werte[3]).

Wir betonen, daß fast ausnahmslos alle Erscheinungen lipämischer Umstimmungen im Plasma und nur in diesem vor sich gehen. Unsere Fälle enthalten nur im Gebiete der Neubildungen echte Kachexien, für deren Deutung wir Beumer und Bürger beipflichten. Sie definieren nach gut untersuchten Fällen die Inanition als einen Vorgang, der die Körperchen intakt läßt und im Plasma durch Verarmung an Eiweiß, Fett, Trockensubstanz (absolute bzw. relative Hydrämie) sichtbar wird[4]). Die Kachexie ist das Gegenspiel mit wenig

[1]) Bloor und Knudson, ebenda.

[2]) Beziehung von Lecithin zu Neutralfett, ebenda.

[3]) Literatur und Beobachtungen bei Joh. Feigl, l. c., über Ödeme I, über Leberatrophie III, über Lecithinämie bei Geisteskrankheiten. Diese Zeitschr. **1918**.

[4]) H. Beumer und H. Bürger, Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Lipoide. III. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **13**, 342ff., 1913, spez. S. 353.

geändertem Serum und erheblich alteriertem Bestande der Erythrocyten. Da das Plasma der Träger der Umwälzungen bei cholämischer Lipämie ist, muß es chemisch näher charakterisiert werden.

Die Eigentümlichkeit cholämischer Lipämien ist das Aussehen, das trotz hoher und höchster Gehalte in den Komponenten niemals die Erscheinung diabetischer, lipämischer Sera bildet. Wir haben unseren Materialien Angaben über Klarheit beigefügt. In zweiter Linie kommt die chemische Charakterisierung der Farbstoffe durch Spektroskopie[1]). Abbaustoffe des Hämoglobins sowie dieses selber (O_2Hb) sind bei unseren Fällen nicht beobachtet worden. Sie haben mit der Durcharbeitung der Hämatinfrage, besonders seit diese durch eingehendere Parallelarbeit in der Diazoreaktion des Bilirubins mit der Vorstellung von hämolytischen Vorgängen der Bil-Bildung verknüpft wurde, hohe Bedeutung für die Kennzeichnung ikterischer Zustände. Aussagen über gesteigertes Auftreten von Serumstoffen bedürfen der Feststellung über Konzentration bzw. Wassergehalt des Blutes. Auf der Basis der von Woelfing und von Feigl angewandten (leicht modifizierten) Mikromethodik von Bang ergab sich für die Norm (Tagesschwankungen eines Individuums bzw. Schwankungen in größerer Zahl von Fällen) ein Wassergehalt von 91,0% bis 89,4% mit dem korrespondierenden Trockenrückstand von 9,0% bis 10,6%[2]). Leichte Hydrämien erstrecken sich in unserer schematisierten (nur für diesen Zweck zugestutzten) Bezeichnung von 91% Wasser bis 92%. Es kamen jedoch auch stärkere Grade (Tab. 5, Gruppe 5, Fall 2, Zeichen Wd, Termin a mit 93,2% Wasser usw.) vor. Ferner wurden chemische Prüfungen angestellt (fast durchgehend), wie die betreffende Pathologie es verlangte. Da jedoch sowohl Blutzucker wie das R.-N-Gebiet mit seinen Fraktionen und Individuen, Alkalescenz, Chloride, Phosphate, δ, für die Konzentrationsfrage nur mittelbar wichtig sind, ist (zwecks Raumersparnis) die Angabe nur in Stichworten (nicht exakt) mit der Notiz „geringe, keine, mäßige u. a. Befunde" gegeben. Damit soll nicht gesagt sein, daß (spez. das R.-N-Gebiet) diese Stoffe keinen Einfluß auf die Lösungserscheinung von Lipoiden (die Klarheit des Plasma) haben könnten. Bei diabetischen und renalen Pathologien würde die Angabe auch in Lipämiebildern von Vorteil sein.

Gehen wir nun auf die Befunde ein, so beginnen wir mit der Beschreibung des Lecithins nach den ermittelten Werten. In Gruppe I, Tab. 1 erscheint es in Fall 8, a, b (trotz leichter Hydrämie) leicht (330,0 mg) bzw. mäßig (380,0 mg) erhöht. Fall 9 führt (bei leichter Hydrämie) 500,0 mg. Die Begründung ist nicht einfach, doch waren beide Fälle ganz

---

[1]) Joh. Feigl, Neue Beiträge über Hämatin II. Diese Zeitschr. 1918.
[2]) Joh. Feigl, l. c. über Ödeme I (1918).

entschieden Wa. +. Die (klinisch usw. sichergestellte) Lues kann als Ursache gelten. In der Gruppe II, Tab. 2 erscheint ein Fall Nr. 7 mit 330,0 mg (leicht erhöht) ohne erkennbaren Grund. Fälle 2a (310,0 mg) und 5a (300,0 mg) sind nur hochnormal bzw. an der Grenze.

In Gruppe III, Tab. 3 sind hochnormal bzw. Grenzfälle 4a (320,0 mg), 4b (300,0 mg), 12 (310,0 mg), 13 (3000,0 mg), 15 (300,0 mg). Mäßig erhöht sind Fall 3 Kae. a (480,0 mg), b (420,0 mg) mit beträchtlichen luischen Erscheinungen bei Salvarsan. Die Lues muß als mitbeteiligt gelten. Fall 5 Moe. mit 420,0 mg ist nicht gänzlich geklärt (Adipositas). Fall 11 Ko. a mit 320,0 mg, b mit 340,0 mg war ein schwerster Ikterus nach Lues und Salvarsan (Termin a mit Bil. ca. 650facher Höhe der Konzentration „Umschlag“, siehe oben).

In Gruppe IV, Tab. 4 ist Fall 1 Md. mit 710,0 mg sehr stark erhöht. Schwere Cirrhose, Aortitis luica usw. — unabhängig von Ikterus — geklärte Lecithinämie. Fall 2 Wu. mit 420,0 mg mäßig erhöht, Cirrhose ohne Lues usw. Fall 4 Gs. mit 400,0 mg bzw. Fall 5 mit 420,0 mg sind Cirrhose bzw. Cirrhose, Alkoholismus ohne Lues. Leicht erhöhte Zahlen 8 und 9 (350,0 mg und 320,0 mg) sind Cirrhosen frei von Lues. 7b ist hochnormal.

In Gruppe V, Tab. 5 ist bei leichter Hydrämie mit 380,0 mg mäßig erhöht Fall 2 Wd. a (Lues +). In Anschauung der Hydrämie muß 2b mit 310,0 mg als leicht erhöht gelten. Fall 8a leichte Erhöhung (vgl. frühere Darlegung, doch hier Lues nahezu ausgeschlossen).

Danach finden wir also erhöhte Lecithinwerte bei Verknüpfung mit Lues 2mal in Tab. 1, 2mal in Tab. 3, 1mal in Tab. 4, 1mal in Tab. 5. Läßt man die Verknüpfung mit der Lues gelten, so treten diesen 6 Fällen entgegen in Tab. 1 0 Fall, in Tab. 2 1 Fall, in Tab. 3 1 Fall, in Tab. 4 5 Fälle, in Tab. 5 1 Fall, d. h. also, daß (soweit die schematische Gruppeneinteilung stichhaltig sein kann) im Ikterus durch Neoplasmen auch bei hohen Werten für Gesamtextrakt (um bzw. über 1,09 für 100, Plasma bis zu 2,05 g) Lecithinsteigerungen nicht vorzukommen brauchen. (7 von 9 Fällen Lecithin normal, von den 7 Fällen sind 4 mäßig bis stark „maskiert lipämisch“.) Unter akuten und chronischen entzündlichen Gallen- und Leber-

erkrankungen ist nur 1 Fall von 16 hyperlecithinämisch (maskiert, Gesamtrückstand 1,95 g) im leichten Grade. Alle sonstigen sind normal trotz hoher Grade für den Gesamtrückstand (siehe Tabelle). In diesem Kreise kann trotz hoher „Lipämien“ also bei normalem Lecithin von einem relativen Rückgange dieser Fraktion gegen die anderen Komponenten gesprochen werden. In Gruppe III, Tab. 3 hinterbleiben bei Ausschluß der luischen Komplikationen auf 16 Fälle 1 Fall (Adipositas Nr. 5) mit 2,19 g Gesamtextrakt. Unter den übrigen zeigt sich die Erscheinung relativen Lecithinrückganges gegenüber großen Extraktmengen. Anders in Gruppe IV, Tabelle IV. Hier sind unter den Cirrhosen 5 Fälle von 9 mit absolut gesteigertem Lecithin bei mäßiger (fast nur maskierter) Lypämie ausgestattet. In einem Falle spielt Alkoholismus eine Rolle.

Außer Zweifel ist diese Relation des parallel und absolut gesteigerten Lecithins bei Cirrhosen gegenüber der Seltenheit bei katarrhalischem und entzündlichem Ikterus eine Erscheinung von besonderer Bedeutung. Der Grund muß in den besonderen Bedingungen der Leberstörung liegen, sei es, daß mehr Lecithin gebildet oder bereitgehalten, sei es, daß die bei „reineren“ Cholämien im Spiele stehenden spaltenden Kräfte gehemmt sind. Das gegensätzliche Verhalten kommt u. E. in den statistischen Materialien gut zum Ausdrucke.

Unter den Fällen, die in den Gruppen II und III aufgeführt werden, finden sich viele Möglichkeiten für Umstimmung des Lecithinbestandes. Senkungen bei schlechtem Ernährungszustande erscheinen. Aus allem geht hervor, daß in dem Bilde der cholämischen Lipämien Lecithin eine untergeordnete Rolle spielt, indem es sich absolut auf der Basis der Norm erhält, relativ sogar, zumeist beträchtlich, absinkt. Das Verhalten klärt sich des näheren aus den Relationen auf, wobei wir gleichzeitig zur Betrachtung der übrigen Begriffe und tatsächlichen Komponenten geleitet werden. Dem mittleren, normalen (nüchternen) Gesamtrückstand von 700,0 mg für 100 ccm Plasma gehören rund 200,0 mg Lecithin an, d. h. es kommen fast 30 % Lecithin im Mittel in Frage (praktische Extreme ca. 22 % und 35 %). In unseren Reihen (Tabellen!)

erscheinen, wenn man von den eventuell begründeten bzw. von den unklärbaren Lecithinämien absieht, häufig Zahlen unter 20%; solche unter 15% sind nicht selten. Tab. 2 Fall 9 gibt 8,5%, Tab. 3 Fall 7 gibt 9%, Tab. 4 Fall 3a gibt 10%. Die früher erörterten Erscheinungen bei Leberatrophie mit anfänglicher Steigerung und rapider Senkung, die absolut ausgeprägt und relativ in ihrem Einflusse verstärkt dargeboten ist, werden in einem Falle, der zu den früheren hinzutritt, charakteristischer als in diesen ersichtlich. Lecithin fällt auf 6,1%, dann endlich auf 2,4% der Gesamtextrakte. Stellen wir nunmehr die Restfettsäuren, den (trotz des nicht gangbaren Weges der Aufklärung über ihren inneren Charakter) einfachsten und nicht komplizierten Ausdruck für die Fettkomponente, dem Lecithin gegenüber, so haben wir in der Norm ein fast allgemeines Überwiegen des letzteren um gut 1/3 bis 1/2. In unseren cholämischen Fällen überwiegen zahlenmäßig (nach Häufigkeit und Graden) die Restfettsäuren. Meist findet sich dieses Verhalten bei hohen Gesamtrückständen. Bleiben diese mäßig, so ist der Abstand gemildert, werden sie gering (der Norm ähnlich), so halten die Fraktionen sich die Wage oder fallen in die Beziehung der Norm zurück. Auch hierbei hat man u. E. die hohen Lecithine (wie erörtert) aus der Diskussion auszuschließen. Tab. 1 Fall 3 und 4 geben 220,0 mg bzw. 220,0 mg Lecithin auf 390,0 mg bzw. 520,0 mg Restfettsäuren. Bei entzündlichen Fällen scheint der Fettanstieg zurückzubleiben (verglichen mit den übrigen Gruppen), dafür tritt Cholesterin (siehe unten) mehr hervor. In Tab. 3, Fall 6 steht 220,0 mg Lecithin gegen 620,0 mg Fettsäure bei 2,35 g Gesamtextrakt usw. Auch bei schlechtem Ernährungszustande findet sich ein niedriges Niveau für Neutralfett. Bei Cirrhosen halten sich die Fraktionen oft die Wage; für Leberatrophie kommt ein gewaltiges Zuwachsen des Fettes (Extrem 1 : 11,5) vor. Verbinden wir nun Lecithin und Gesamtcholesterin nach Bloor (siehe oben), so fällt diese Relation durch absolutes und relatives Aufrücken der zweiten Größe. Unter dem Fußpunkte der Norm (rund 0,7, Feigl) sammeln sich die meisten Zahlen (Tabelle!); solche von 0,5 sind sehr häufig, von 0,2 nicht selten. Extreme 0,19 und 0,15. Läßt man auch hierbei die Hyperlecithinämien (siehe oben) fort, so gewinnt

man den anschaulichsten Überblick für die Bedeutung des Cholesterins im Bilde cholämischer Lipämien.

Cholesterin (Gesamt-) gibt die charakteristische Note dieser Pathochemie des Plasmas. Es erscheint häufig über 500,0 mg, nicht selten über 700,0 mg und erhebt sich auch über 1000,0 mg für 100 ccm Plasma. Sowohl die Gruppe I (Neoplasmen) wie Gruppe IV (Cirrhosen), endlich zum Teil Gruppe V sind in der Frage cholämischer Hypercholesterinämien nicht als rein anzusehen. Höchstzahlen von 1100,0 mg (Tab. 1, Fall 4), von 977,0 mg bzw. 1050,0 mg bzw. 980,0 mg bzw. 1220,0 mg (Tab. 3, Fall 6 bzw. Fall 11 a und b bzw. Fall 12) bzw. die früher gestreiften Bilder der Leberatrophie (hier Tab. V, 8, d) seien genannt. Werte um 1000,0 mg würden dem rund 5fachen Durchschnitt, der rund 3 fachen oberen Grenze der Norm entsprechen. Wirkliche Normalzahlen sind selten. Die Erörterung der Frage nach den Zustandsformen des Cholesterins, d. i. nach dessen Esterquote, führt uns weit in die hier noch zurückgestellte Besprechung der Entwicklung und Liquidation (in ihrer Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Cholämie) herein. Indes ist die Esterquote mit dem von ihr gelieferten, recht wechselnden Zuschuß von Fettsäuren zum Begriffe der Gesamtfettsäuren ein Faktor, der auf die letztere Größe, damit auf ihre Relation zum Lecithin weitgehenden Einfluß hat. Cholesterinwerte von 700,0 mg können, wie zeitliche Schwankungen und Wechsel zeigen, stark modifizierend auf die komplexe Rubrik der Gesamtfettsäuren wirken.

Um das Mittel der Norm für die Relation Gesamtfettsäuren zu Lecithin von rund 1,7 bis 2,0 — Extreme 2,7 und 1,4 — liegen nur wenige Fälle. Zahlen von über 3,0 bis zu 5,1, 5,8 und 7,6 wie 15,0 (Leberatrophie) kommen vor, Senkungen fast gar nicht. Zahlen unter 2,0 sind ziemlich selten. Bleiben wir nun weiter bei der Schilderung des Cholesterins, so sei die prozentische Anteilnahme am Gesamtextrakt belegt. Um das Mittel der Norm rund 30°/₀ — Extreme 40°/₀ und 25°/₀ — liegen wenige Zahlen, das Gros liegt meistens darüber, wie die Tabellen zeigen. Höchstwerte um 55°/₀ bis 60°/₀.

Die Restfettsäuren sind durch Angaben der Tabellen und der Normalien wie der Relation zum Lecithin ausreichend charakterisiert. Sie sind ohne Zweifel mehrdeutig; ein Zwang,

sie nur als Glyceride zu berechnen, liegt in der Cholämie nicht vor.

Was nun die Herausbildung, Entwicklung und das Abklingen der cholämischen Lipämie angeht, so dürfte sich folgendes in kurze Darlegung fassen lassen. Die Lipämien sind fast stets unabhängig von dem Wasserzuschuß zum Plasma. Dagegen ist es fraglich, ob die Andeutungen und sichtbaren Zeichen lipämischer Sera von dem (erhöhten) Wassergehalt begünstigt werden. In der ganzen Reihe ist kein Serum anzutreffen, daß bei Beurteilung stärker bezeichnet werden müßte als „leicht getrübt". Das gilt auch von Extraktzahlen, die 2,0 bis 3,0 g für 100 ccm betragen und die daher das 3fache bis 4fache der Norm sind. Die Entwicklung lipämischer Umstimmungen gibt in dem Aussehen der Plasmen keine Änderungen. Eine Ausnahme macht, wie früher und jetzt beschrieben, gelegentlich die Leberatrophie mit einer nicht rahmartigen, sondern krustenartigen Fettschicht. Am besten übersieht man Erscheinungen der Entwicklung mit Hilfe des Cholesterins, das in (reinen) Fällen offensichtlich die Dominante des lipämischen Komplexes darstellt. Bezieht man sich hier auf die akuten entzündlichen Gallenerkrankungen und den sogenannten „katarrhalischen Ikterus", so kann man folgendes sagen. Das Primäre sind Steigerungen des Gesamtcholesterins, weshalb kurzdauernde oder mäßige Fälle häufig nur Hypercholesterinämie darbieten. Ebenso ist beim Abklingen diese Größe die hartnäckigere, die oft nach Rückbildung der übrigen in erhöhten Beträgen hinterbleibt. Cholesterin zeigt, verglichen mit den übrigen, unter denen Lecithin nicht zum (generellen) Anwachsen kommt (siehe oben), die größte relative Erhöhung gegen die Norm. Seine Gliederung erfährt — in großen Zügen gedeutet — folgende Änderungen. Die Bestimmung der Esterquote im Bloor-Knudsonschen Mikroverfahren ist technisch und theoretisch der schwierigere Teil. Nimmt man die Variationsbreite des Esteranteils mit 43 % bis 73 % (um die Mitte von 58 %) an, so ist die Deutung geringerer Zahlenabweichungen nicht einfach. Naturgemäß ist der Zustrom von Cholesterin vorwiegend unverestert[1]). Solche Zeitpunkte zu fassen, ist nicht

[1]) Vgl. jedoch den Befund von Bacmeister über Estercholesterin in der Galle.

einfach; ihre Darstellung hängt von dem vorherigen Zustande des Gesamtcholesterins (siehe unten) ab. Die zuströmenden Anteile zeigen später häufig höhere Esterprozente, eine Erscheinung, der man die von Beumer und Bürger für diabetische Lipämie entworfene Auffassung von der Notwendigkeit eines Fettreservoirs (im Neutralfettanteile) unterlegen darf[1]. Die Bedeutung der Cholesterinester ist seinerzeit zuerst von Klemperer und Umber in ihrer grundlegenden Arbeit über die Gliederung der diabetischen Lipämie — Erkennung und Betonung des Lecithins und Cholesterins neben dem Neutralfett, „Lipoidämie" — nachdrücklich hervorgehoben worden. Beim Abbau der cholämischen Lipämie beobachtet man ein ungleichmäßiges Verhalten. Übrigens ist, was ja auch allgemein von den Ergebnissen unserer Materialien Geltung hat, die Rolle der pathologischen Komplikationen, besonders in der Frage des Cholesterins und seiner Esterquote, zu berücksichtigen. Unterernährung (Dezani, Henes, Bacmeister, Feigl, Denis) kann sich häufig in Hypocholesterinämien spiegeln. Feigl, der Senkungen im Lecithin und Neutralfett belegen konnte, bewies als erster (nach der obigen Methodik), daß die Esteranteile erheblich sinken[2], der Befund kann mit der Lehre von Beumer und Bürger, hier bezogen auf fehlende Fettsäurepaarlinge, verknüpft werden. Diese niederen Esterwerte müssen sich bei Zufluß von Gallencholesterin cet. par. anders verhalten als normale bzw. hohe. Die zahlreichen pathologischen Cholesterinämien spielen bei unseren Fällen eine Rolle (Neoplasmen, Lues usw.). In diesen ist das Verhalten des freien zum gebundenen Cholesterin keineswegs befriedigend geklärt. Bei hohen Zahlen für Gesamtcholesterin und hohen Esterquoten muß naturgemäß ein großer Betrag der hierhin orientierten Fettsäuren in den Begriff der Gesamtfettsäuren eingehen. Daher wird dieser weiter kompliziert. Schwankungen des Lecithins in der Entwicklung unserer Lipämien lassen sich nicht einheitlich deuten. Was die Restfettsäuren (damit das Neutralfett)

---

[1] H. Beumer und M. Bürger, Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Lipoide IV, Diabetes und Lipämie. Zeitschr. f. exp. pathol. Therapie **13**, 362 bis 366, 1913; speziell S. 364 („Vorausgehendes Freiwerden von Fettsäuren").

[2] Joh. Feigl, l. c. Über Ödeme, 1918.

angeht, so ist, abgesehen von speziellen Nebeneinflüssen, im großen Ganzen die Neigung zu sehen, daß mit steigendem Cholesterin auch diese, aber weit langsamer, aufrücken. Sie scheinen dem Cholesterin zögernd zu folgen und eher als dieses beim Abbau lipämischer Bilder wieder zu schwinden. Für letztere Erscheinung darf unter anderem Gruppe III, Tab. 3, Fall 11, a, b, c genannt werden. Im Höhepunkt a finden sich 1050,0 mg Cholesterin (40% Ester) und 490,0 mg Restfettsäuren (ca. 510,0 mg Neutralfett) usw. Fall 10, ebenda, ist noch typischer.

In der Anschauungsweise der Relationen und Prozentzahlen müssen sich (Tabelle!) diese Verhältnisse noch deutlicher ausprägen.

Unsere Materialien zeigen die besonderen Einflüsse bestimmter Pathologien. So ist das lipämische Bild — auch in seiner Entwicklung — bei Cirrhosen, bei Neoplasmen u. a. ein anderes als in den reinen Fällen von Cholämie. Es ist auch zulässig, die einzelnen hohen Lecithine, wie geschehen, mit der luischen Komponente zu verbinden. Damit werden sie als Besonderheiten des cholämischen Komplexes gekennzeichnet. Adipositas und Alkoholismus als mitwirkende Faktoren bedürfen noch der näheren Klärung. Erstere würde bei Inanition (eventuell schon bei Beschränkung der Fettzufuhr) zur Herausbildung einer Hungerlipämie (Bloor) tendieren können[1]). Die Aortitis luica kann, nach Javal und Boyet, im Gesamtätherextrakt 21% bis 73% Lecithin manifest werden lassen[2]). Cholesterinerhöhungen bei Lues sind nach vielfachen Beobachtungen (Klein und Dinkin u. a.) absolut und nach ihrer Gliederung recht umstritten[3]). Komponenten aus der chronischen Nephritis, die heute unter der Form der Sklerose (Fahr) betrachtet wird, aus (geringeren) diabetischen oder arteriosklerotischen (frische Fälle nehmen eine besondere Stellung ein) Verhältnissen müssen im Bilde der cholämischen

[1]) W. R. Bloor, Studies on blood fat. Journ. of Biol. Chem. **19**, 1, 1914. Literatur ebenda.

[2]) Javal und Boyet, l. c. Joh. Feigl 1918, Über Leberatrophie III und Lecithinämie bei Geisteskrankheiten (1918).

[3]) W. Klein und L. Dinkin, Lipoide des menschlichen Blutserums. Zeitschr. f. physiol. Chem. **92**, 302, 1914. Literatur ebenda.

Lipämie zur Mitwirkung heranwachsen. Unsere Fälle sind im Fettstoffwechsel mit Sicherheit nicht alimentär beherrscht worden, da wir Abwicklungen zeigen können, die unter gleicher, fast fettfreier Ernährung lagen. Eine andere Sache ist, wie weit die spezifischen Ernährungsbedingungen der Kriegszeit auf normale Konstanten wirken. Cholesterin, Cholesterinester, Lecithin, Neutralfett werden von der Zufuhr fetthaltiger Stoffe (wie auch cholesterinführender Stoffe) stark beeinflußt. Hyperthermie wirkt senkend, was für ersteres schon früher (Henes), für Phosphatid von Feigl gezeigt wurde. Doch ist dabei an die (eventuell stark) veränderte Nahrungsaufnahme zu denken. Möglich ist also ein (mindernder) Einfluß auf die Höhe der Lipämiewerte.

Über die Erscheinung und Theorie cholämischer Lipämien wäre kurz folgendes zu sagen. Wie unser Material mit doch zum Teil recht anschaulichen Zahlen lehren kann, ist von sichtlichen lipämischen Eigenschaften nicht einmal die Rede. Es sind also selbst die höchsten Grade (mit eventuell komplizierten Vorbedingungen) maskierte Lipämien, die auf der Zentrifuge nicht zu entmischen waren (übliche Technik). Das Verhalten der Leberatrophiesera hat Verf. a. a. O. beschrieben. Übrigens muß die Tendenz der Gallensalze, solches Verhalten wachzurufen, auch in Komplikationen diabetischer Lipämien u. U. zur Geltung kommen. An den Fall (Nephritis) von J. Müller (und Reinbach) dürften wir uns hier erinnern. Er zeigte bei 3180,0 mg Gesamtextrakt, 2500,0 mg Gesamtfettsäuren, rund 700,0 mg Cholesterin, 680,0 mg Lecithin, rund 2150,0 mg Neutralfett die Maskierung in extremem Grade[1]. Es muß also die Galle für den Zustand des Fett-Lipoidgemenges haftbar sein; wie die Fermentwirkungen in dem Komplexe, auch das Neutralfett, sich äußern, ist nicht bekannt. Die Senkung des Lecithins mag mit ihnen zusammenhängen[2].

---

[1]) Johs. Müller (mit Reinbach), Über Maskierung des Blutfettes usw. Zeitschr. f. physiol. Chem. 86, 6, 469, 1913.

[2]) Die Verstärkung der Steapsinwirkung durch Galle (Nencki) suchte Hewlett durch Lecithin zu erklären. v. Fürth und Schütz wiesen auf die Gallensalze, speziell die Cholsäure hin (Magnus). K. Gläßner und Singer zeigen, daß Nahrungsfett in die Galle ausgeschieden werden kann. v. Fürth betont nachdrücklich, daß das Ver-

Die von King bzw. Medak beschriebenen Verhältnisse haben wir mit Sicherheit in einem maßgebenden Teile unserer Fälle nicht zu Gesicht bekommen. Eine direkte Proportionalität der Lipämie zum Grade der Cholämie besteht trotz gewissen Parallelgehens nicht, da neben der Intensität des Gallenzuflusses die Dauer eine wichtige Rolle spielen dürfte.

Schlußsätze.

In der vorstehenden (III.) Mitteilung über spezifische Lipämien wird hinsichtlich des Aussehens und der Natur der cholämischen Formen berichtet. Die wenigen und zum Teil nur einseitig erzielten Ergebnisse der Literatur sollen durch breitere Materialien und neue Methoden überprüft und neu orientiert werden. Für die engeren Verhältnisse des Stauungsikterus (mit Einschluß des „katarrhalischen Ikterus") ergeben sich lipämische Bilder, in denen zeitlich und der Menge nach durchaus das Cholesterin an der Spitze steht; ihm folgt in dieser Hinsicht das Neutralfett, das seinerseits früher verschwindet. Lecithin bleibt, gemessen an der Gliederung des Gesamtätherextraktes der Norm, ganz erheblich zurück, hält

schwinden des Fettes aus dem Blute eine Maskierung sei. Eiweißbindung (Mansfeld), Umbau von Lipoiden (Berczeller), Leichte Lösung der Eiweißbindung (Mansfeld). v. Fürth, Probleme der physiol. und pathol. Chemie, 2. Teil, 1913, Leipzig, Vorl. XXXVI, 267, Vorl. XL, 363, 367ff.

Cholalsäure hält nach Chauffard und Grigaut Cholesterin in Lösung. Gewisse Gallensäuren und ihre Derivate geben nach Wieland und Weill die Cholestolreaktion von Liebermann-Burchard.

Bei Ikterus und Gallenverschluß fehlt die Verdauungslipämie (Lemierre, Brulé, Weill, Biochem. Centralbl. 17, 56, 1914.)

Die noch nicht völlig geklärte Wirkung der Galle auf Fette besteht in der Überführung in wasserlösliche Form. Bei dieser Überführung scheinen ihre Bestandteile eine gemeinsame Wirkung zu entfalten. Die Cholate scheinen vorwiegend an der Löslichmachung von Ca- und Mg-Seifen beteiligt zu sein, die (an sich) gänzlich wasserunlöslich sind und diese Eigenschaft durch Galle verlieren. Indes genügt die Galle für die Fettresorption allein nicht, die Mitwirkung des Pankreassaftes ist nötig. C. Bernard und Dastre zeigten die Notwendigkeit der Zusammenwirkung. (A. Fischler, Physiologie und Pathologie der Leber, Berlin 1916, S. 53). Ähnlich müssen die Verhältnisse im Blute (Lipase und Galle) liegen. Der physikalisch-chemische Zustand ist ein anderer.

sich auf den normalphysiologischen Nüchternwerten und ist, wenn einmal gesteigert, in etwa mit anderen pathologischen Komplikationen in Zusammenhang zu setzen. Der Esteranteil des Cholesterins ist Schwankungen unterworfen, die, wo die Voraussetzung geboten ist, auf eine allmähliche Vermehrung tendieren. Danach ist Cholesterin das wichtigste Stück des lipämischen Bildes, in dem Neutralfett an zweiter Stelle steht und Lecithin die geschilderte Stellung innehat. Diese Charakteristik wird an den modernen Berichten über diabetische Lipämie, über sonstige besondere Lipämien (z. B. die hyperlecithinämische) zu prüfen sein.

Cholämien in Verbindung mit Neoplasmen können weniger typische Bilder liefern, da Kachexie, Inanition, die speziellen Züge des Cholesterinstoffwechsels eingreifen.

Hyperthermie, Hydrämie, Nahrungsbeschränkung, Alkoholismus, Adipositas, Lues, Tabes u. a. modifizieren die eigentlichen Verhältnisse zum Teil weitgehend. Infektionskrankheiten, Herzleiden, Altersschwäche, Arteriosklerose üben ablenkende Einflüsse auf das typische Bild aus. Die Leberatrophie, die zwar anfänglich unter ähnlichen Voraussetzungen stehen kann, modifiziert sich später zu eigenartigen Bildern, die früher (und jetzt) beschrieben wurden.

Auch unter starker Cholämie ist die Gliederung des lipämischen Komplexes bei Lebercirrhosen eine vermutlich weitgehend andere, wie die vergleichsweise Häufigkeit parallel erhöhten Lecithins zeigen dürfte.

Die Teilnahme der Körperchen an den Umstimmungen in der Zusammensetzung der Blutflüssigkeit ist nach unseren bisherigen Materialien nicht recht erweislich. Die Erscheinungen spielen sich im Serum ab. Die Lipämien sind auch bei höheren Graden nicht durch ihr Aussehen kenntlich; sie sind durchweg maskiert. Dieses Verhalten ist daher bei allen ikterischen Vorbedingungen für erwartete Lipämien zu berücksichtigen. Die Grade unserer Befunde sind beträchtlich; sie können bis zu 3,0 g Gesamtextrakt für 100 ccm Plasma steigen, dabei die drei- bis vierfache Norm auch bei sicherem Ausschluß alimentärer Einflüsse erreichen.

Die analytische und rechnerische Ermittlung und Diskussion erfolgt nach den mikrochemischen Verfahren von Bloor,

über deren Charakter, Eignung, normale und (sonstige) pathochemische Ergebnisse mehrfach berichtet wurde. Relationen und Prozentzahlen belegen das Verhalten unserer lipämischen Sera näher, als die direkten Werte es vermögen. Die Betrachtung ikterischer bzw. cholämischer Fälle erfolgt nicht nur nach klinischen Angaben, die weitgehend nötig erscheinen, sondern auf Grund der objektiven Ermittlung des Bilirubingehaltes durch die Diazoreaktion. Diese erlaubt nach ihrem besonderen Verhalten, den „Stauungsikterus" von hämolytischen Formen zu trennen. Die nähere Erörterung der hierher gehörigen Voraussetzungen erfolgt in einer Mitteilung (mit E. Querner), zu der die vorliegende in gewisser Weise eine blutchemische Erweiterung darstellt, während sie gleichzeitig beschreibend über pathochemische Abwandlungen des Fett- und Lipoidbestandes im Blute berichtet.

Die aufs engste mit der umfassenden Beschreibung von Aufgaben der cholämischen Lipämie verknüpfte einseitige Charakteristik ihres wichtigsten Bestandteiles, des Blutcholesterins, unter pathologischen Verhältnissen wird gleichfalls für eine besondere Mitteilung (mit J. Neumann) reserviert.

Fernere Aufgaben liegen in Erhebungen über die eventuellen besonderen Einflüsse der Kriegszeit auf die Gestaltung der „Normalien" des beschriebenen Gebietes, deren Interferenz in pathologischen Zuständen und die einschlägige Beurteilung. Auch auf die Zusammensetzung der Erythrocyten wird in weiteren Fällen zu sehen sein. Gegensätzlich sind nunmehr an Hand klinischer und pathologischer Angaben Fälle zu beschreiben, deren Ikterus und Bilirubinämie auf Voraussetzungen differenter Art fußt, die uns u. a. auch die Diazoreaktion chemisch erkennen läßt.

Bemerkung. Über die gewählte Terminologie möge folgende Begründung gestattet sein. Für einzelne Fraktionen haben wir besondere Bezeichnungen, z. B. „Lecithinämie", „Cholesterinämie", die für sich mit den Zusätzen Hypo- bzw. Hyper- verbunden werden können. Für die auf Neutralfett berechnete Fraktion der Restfettsäuren, tatsächlich überwiegend von Glyceriden beherrscht, würde sinngemäß die Bezeichnung „Lipämie" zu wählen sein. Andererseits fehlt es dann an einer kurzen Benennung für den gesamten Komplex, der als „Gesamtätherlösliches" bzw. „Gesamtextrakt" bezeichnet wird. Begriffe wie „Gesamtfett" sind namentlich in der Terminologie der neueren Methoden

angegeben. Wie die Literatur (bis Bloor) zeigt, sind häufig differente Namen (und Begriffe) vorhanden, die u. U. erschwerend und sicher oft nicht präzis sind. Die Zusammenstellung der meist gebrauchten Bezeichnungen in der einschlägigen Literatur hat Verf. (1918) im Anschluß an die Bloorschen Arbeiten aufgeführt. Nun ist Lipämie der klinisch eingeführte und historisch gewordene Begriff. Wenn man, was nicht voll befriedigt, diesen für die Gesamterscheinung reserviert, so bleibt man in der Anschauungsform der Praxis, muß aber dabei bedenken, daß das äußere Bild des „rahmartig" getrübten Plasmas oder Serums, die sichtbare Form der Fettanreicherung, fehlen kann. Vielleicht ist, ausgehend von der zu einseitigen Bevorzugung der äußeren Erscheinung fraglicher Sera, häufig zu Unrecht über das Vorkommen von Lipämien geurteilt worden (vgl. die kritische Bemerkung von Beumer und Bürger über die Angabe Heglers betr. Häufigkeit diabetischer Lipämien in seinem [Hamburg-Eppendorf] Krankenhausmaterial). Das Urteil über (normale, gesenkte oder gesteigerte) Fettbestände von Blut und Serum („Lipämie") kann nur nach Analysen und Beurteilung auf Grund guter „Normalien" gefällt werden. Das erhärten besonders die „maskierten" Lipämien, die ja auch außerhalb starker Cholämien vorkommen können. Seit Umber und Klemperer die grundlegende Beobachtung machten, daß im Diabetes Fette und Lipoide erhöht sein können, ist häufig von Lipoidämie gesprochen worden. Diese Benennung ist ein Fortschritt durch Hervorkehrung der speziellen Eigenschaften einer Lipämie. Sie ist indes ihrerseits mehrdeutig and vernachlässigt das Fett. Lipoidämie würde u. U. ein Normalverhalten des Neutralfetts, ein Aufrücken des Cholesterins wie des Lecithins bezeichnen können. Bleibt man bei der Benutzung der Bezeichnung „Lipämie" für den gesamten Erscheinungskomplex, so hätte man diese je nach ihrer besonderen Artung zu spezialisieren. Tatsächlich sind nun sowohl (isolierte) Lecithinämien in untergeordneterem (Verf.), wie (isolierte) Cholesterinämien (mit Senkung und Steigerung, „Hypo-" bzw. „Hyper-") in breiterem Vorkommen Tatsache, demnach als solche zu bezeichnen, was auch zumeist Gebrauch ist. Andererseits sind diese nicht selten mit ferneren Umstimmungen im Fett-Lipoidbestande verknüpft. Da sich nun zeigen läßt, daß nach den Voraussetzungen und Erscheinungen Aufbau, Gliederung, Verhalten beim Entstehen und Vergehen der verschiedenen Lipämien (siehe später) wohl prinzipiell different orientiert sind, ist die Bezeichnung durch Zusatz „spezifische" ergänzt worden. Durchweg generell-gemeinsame Eigenschaften von „Lipämien" auf differenten Grundlagen wird es trotz der sicher zahlreichen Übergänge, Mischformen und zufällig ähnlichen Bilder nicht geben. Die Bezeichnung „spezifisch" könnte mit Vorteil durch das Epitheton „bestimmt charakterisiert" ersetzt werden.

Über die colorimetrische Bestimmung des Blutzuckers durch Reduktion der Pikrinsäure.

(Beiträge zur Kenntnis der Methode und ihrer Anwendung in der Pathochemie)

von

C. Salomon.

(Aus dem Chemischen Laboratorium des allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.)

(Eingegangen am 15. Mai 1918.)

Gerade die jüngsten Fortschritte auf dem Gebiete des Blutzuckers machen es wünschenswert, unter Vorschlägen über neuartige Methoden Umschau zu halten, diese sachlich zu prüfen und in einen direkten Vergleich zu dem maßgebenden Teile der bisher gebräuchlichen zu rücken. Aus den Stimmen der jüngsten Literatur wird man den Schluß ziehen dürfen, daß verschiedene Methoden in ihren Wertausdrücken nicht zusammenfallen, und daß die Abweichungen der Extreme ganz beträchtliche sein können.

Aus Anlaß der Kontroverse um die Hydroxylaminmethode von Bang (Makro-Bang) wurde eine früher von Embden geäußerte Auffassung wieder angeregt. Diese gipfelte in der Meinung, daß es gelingen müßte, mit einer Methode, deren Charakteristikum niedrige Werte sind, dem wahren Zuckergehalte näher zu kommen. In dieser Hinsicht mußte jedoch der Einwand berücksichtigt werden, daß die jeweilige Methode fähig wäre, den wahren Zucker vollständig zur Darstellung zu bringen. Urteile, die sich mit dieser Frage beschäftigen und die auf verschiedene Verfahren Bezug nehmen, sind in der jüngsten Literatur von Lesser, Schumm und anderen besprochen worden.

Besondere Bedeutung in der Analyse des Blutzuckers nimmt die lebhaft diskutierte Frage der Restreduktion ein. Es konnte gezeigt werden, daß das Ergebnis der Reduktion und der wahre Zuckergehalt auch praktisch nicht immer zusammenfallen. Einseitige, bzw. übertriebene Vorstellungen von der Größe der Restreduktion sind durch

Methodenkritik der Verfahren richtiggestellt worden. Da die theoretische Bedeutung der Restreduktion für die meisten Fälle (besonders für die Norm) und die praktische für pathochemische Verhältnisse sichergestellt wurde, so ergab sich die Aufgabe, über das Wesen derselben etwas auszusagen. Ausreichend geklärt, bzw. an Grenzfällen beschrieben, ist die Interferenz von Harnsäure, Kreatin und Kreatinin bei Kupfermethoden (Feigl). Die Bedeutung reduzierender Kohlenhydrate von spezifischem Verhalten im Gegensatz zu Glucose ist bereits frühzeitig diskutiert worden. Jüngst hat namentlich Stepp an Körper der 3-Kohlenstoffreihe gedacht, die in pathologischen Blutarten anzunehmen wären. Feigl hat eine ähnliche Vorstellung in der Kreatininfrage nach dem Vorgange der Auffassung von Wacker berücksichtigt. An dieser Stelle wird man auf die Untersuchungen Neubergs über die Bildung von Methylglyoxal aus Glucose aufmerksam gemacht.

Man wird annehmen dürfen, daß je nach dem Charakter der Reaktionsverhältnisse und der Isolierung die reduzierenden Nichtzucker in verschiedenem Grade an den Wertausdrücken der Methoden beteiligt sind.

So ist bei Kupferlösungen die Kochdauer, die Alkalescenz, der Siedepunkt der Lösung, die Isolierung oder Bestimmung des Reduktionsproduktes von weitreichendem Einfluß. Die Kritik des Makro-Bang, das In-Lösung-halten von Kupferoxydul bei Bertrand bzw. bei Shaffer, die Mitbeteiligung jodbindender Systeme im Mikro-Bang gehört hierher, wenn man von den Eigenheiten weiterer, besonders colorimetrischer Verfahren absieht.

Nun ist eines der Endurteile über die Praxis der Blutzuckerbestimmung in dem Sinne formuliert worden, daß eigentlich keine Methode allen Anforderungen gewachsen sei, daß vielmehr individualisiert werden müßte.

Hierbei muß, wenn man von laboratoriumsmäßigen Feinheiten absieht, immer der rein praktische Standpunkt gewahrt werden, der auf Sicherheit, Promptheit und Zuverlässigkeit sieht. Daß gewisse Methoden zu Versagern führen können, ist mehrfach zugegeben worden.

Nun setzt sich die Ermittelung des Blutzuckers aus zwei völlig getrennten bzw. in methodologischem und methodenkritischem Sinne trennbaren Stufen zusammen. Die erste, die Enteiweißung, übt einen bestimmenden Einfluß auf die zweite aus, der in allen verwickelten Fällen kaum genug beachtet werden kann.

Auf diesem Gebiete ist namentlich Oppler in Rücksicht auf die Polarisation führend tätig gewesen. Nach vielseitigen Versuchen haben dann Bang und Feigl an Hand der Isolierungsfrage die Meinung ausgesprochen, daß es richtig sei, zunächst die Gesamtreduktion zu be-

stimmen und diese nach dem Vorschlage von Oppler zu läutern. Nach vorgängigen für diese Frage unerläßlichen Fortschritten in der einschlägigen Methodik schlug Feigl vor, Kreatinin, Kreatin und Harnsäure, womit jedenfalls ein sehr wichtiger Teil der pathochemischen Restreduktion getroffen ist, nach getrennter Bestimmung von der Gesamtreduktion abzusetzen. Diesem Vorschlage stimmte auch Schumm in seiner neuesten Mitteilung für praktische Zwecke zu. Gutmann leitete seinerseits Versuche ein, die sich mit Abschnitten der Restreduktion beschäftigen.

Nun ist bekanntlich in den jüngeren kritischen Arbeiten betont worden, daß es eine mäßige Schwierigkeit sei, Hyperglykämien zur Darstellung zu bringen; daß aber die schwerste Aufgabe in der richtigen Darstellung von Hyperglykämien läge.

Mit dieser Frage haben sich Feigl und Schumm in methodologischer, der letztere, Lichtwitz u. a. in praktischer Hinsicht beschäftigt. Einen erheblichen Anstoß in dieser Richtung verdanken wir einer älteren Beobachtung von Schumm über „scheinbare Hyperglykämie". Es ist ersichtlich, daß in diesem Abschnitt, besonders, wenn es sich um pathochemische Verhältnisse handelt, die Bedeutung der Restreduktion sich gewaltig auswächst. Schon im Hinblick hierauf ist die kritische Umschau unter den Methoden und neuen Vorschlägen eine lohnende Aufgabe.

Faßt man die erörterten Gesichtspunkte zusammen und räumt besonders auch der praktischen Durchführbarkeit im laufenden Betriebe die ihr zukommende Bedeutung ein, so muß die auf Reduktion der Pikrinsäure gegründete Methodik besondere Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen.

Ihre Grundzüge sind die Enteiweißung mit Pikrinsäure, die Reduktion in alkalischer Lösung durch den Zucker und die colorimetrische Bestimmung des Endzustandes der Reaktion. Sie faßt also beide Stufen auf der Basis desselben Reaktives zusammen und bietet aus diesem Grunde viele Vorteile. Im übrigen muß sowohl ihre Handhabung und Reichweite (Verhalten zur Restreduktion) nach den wenigen, vorliegenden Zahlen und den verschiedenen Vorschlägen gründlich erörtert werden, bevor sie der Praxis empfohlen wird. Indessen läßt sich schon vorgreifend sagen, daß eine Reihe gewichtiger Gründe zu ihren Gunsten spricht.

Methodik.

Die Methode wurde erstmalig ausführlich publiziert von Lewis und Benedict. Die Autoren beziehen sich auch auf eine Untersuchung von Dehn und Hartmann, die annähernd

gleiche Voraussetzungen hat. Die Priorität schreiben sich Lewis und Benedict zu, da ihre vorläufige Mitteilung bereits 1913 erschien.

Die Arbeitsweise ist im einzelnen die folgende:

2 ccm Blut, die mit 5 ccm dest. Wasser hämolysiert sind, werden mit 15 ccm gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung, mit 1 bis 2 Tropfen Alkohol und mit 3 ccm dest. Wasser versetzt. Nach Abfiltrieren des Niederschlags werden 8 ccm des Filtrats mit 2 ccm gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung, 1 ccm 10%iger Natriumcarbonatlösung versetzt und auf offener Flamme so weit eingedampft (Glasperlen und 2 bis 3 Öltropfen), bis sich in der Hitze die ersten Krystalle abscheiden. Der Rückstand wird mit 3 ccm dest. H_2O aufgenommen und nochmals zum Sieden erhitzt, um ihn zu lösen. Die mit Wasser aufgefüllte Lösung wird alsdann colorimetriert. Lewis und Benedict benutzen zweierlei Vergleichslösungen. Sie bedienen sich einmal einer entsprechenden Zuckermenge unter gleichen Reaktionsbedingungen und schlagen ferner einen „permanenten Vergleich" mit Pikraminsäure vor. Hierzu wäre Stellung zu nehmen in Hinsicht auf die praktischen Verhältnisse. Mit reiner Glucose werden von 1,0 bis 5,0 mg theoretische Werte erzielt. Einzelne Blutproben wurden parallel nach der Colorimetrie mit der Gravimetrie von W. Reid unter guter Übereinstimmung geprüft. Zugefügter Zucker wird in stichhaltigen Werten wiedergefunden. Die Variation der Enteiweißung wurde durchgeführt mit Hilfe einer Technik von Benedict, die später von Bock übernommen wurde. Sie beruht auf der Hitzekoagulation und Nachklärung mit Eisenhydroxyd. Auch hier war die Übereinstimmung gut. Der normale Blutzucker wird zu 90 bis 110 mg angegeben.

Wie man sieht, ist die Durcharbeitung nur zum Selbstzweck der Methode erfolgt; sie zeigt, daß es sich um einen Vorschlag handelt, der sich bei näherer Nachprüfung als wertvoll erweisen mußte. Die einfache Handhabung spricht für sich selbst; einzelne Belege liegen vor, doch sind zweifellos rein praktische Fragen näher zu prüfen. Gesichtspunkte, wie die der Restreduktion, der Leistungsfähigkeit für feinere Abstufungen, der Kritik der Reagenzien, des Vergleiches mit den titrimetrischen Kupfermethoden, sowie pathologische Ergebnisse fehlen.

Ferner ist es von Interesse, diese Methode mit den übrigen colorimetrischen hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit zu vergleichen. Bekanntlich ist das Gesamturteil über die Colorimetrien des Blutzuckers sonst ein vergleichsweise nicht gutes.

1916 erschien eine Mitteilung von Myers und Bailey, die sich mit einer Modifikation der Pikrinsäurecolorimetrie des Blutzuckers beschäftigt. Die Autoren beziehen sich auf die parallel mögliche (d. h. nicht essentiell verknüpfte) Analyse

des Kreatinins und Kreatins und beschreiben ihre Ausführung folgendermaßen:

2 ccm Blut werden mit 8 ccm dest. Wasser und 0,2 g fester Pikrinsäure durchgeschüttelt. Nach wenigen Minuten wird die Mischung zentrifugiert und die überstehende klare Flüssigkeit durch ein kleines Filter filtriert. 3 ccm des Filtrats werden mit 1 ccm 20%iger Natriumcarbonatlösung versetzt und 15 Minuten lang im stark kochenden Wasserbad erhitzt. Die abgekühlte und mit Wasser aufgefüllte Lösung wird alsdann colorimetriert.

Bei Anwendung von 5 bis 6 ccm Blut und entsprechender Behandlung erhalten sie genügend Filtrat, und dies in geeigneter Konzentration, um mit ihm ohne weitere Vorbehandlung auch Kreatinin- und Kreatinbestimmungen ausführen zu können.

Das Wesentliche der Modifikation zielt dahin, die Methode für den laufenden Gebrauch bequemer zu machen. Daher wird sie auf das Keilcolorimeter von Hellige (Authenrieth-Koenigsberger) übertragen und Pikraminsäure als Urmaß verwendet. Die ursprüngliche Verdünnung des Blutes von 1 : 5 gegen 1 : 12,5 nach Benedict bringt natürlich gewisse Vorteile, setzt aber die Anwendung der Zentrifuge voraus. Außerdem berücksichtigen die Autoren jedoch eine Glucosestammlösung und das Colorimeter von Dubosq. Wertvoll erscheint also die Verknüpfung mit der Analyse des Kreatinins und Kreatins.

Die Autoren meinen, daß die Normalien von Benedict niedrig gefunden seien, und nennen ein breites Vorkommen von Zahlen zwischen 124 und 140 mg. Myers und Bailey haben auch, abgesehen von einer technischen Modifikation, die ihrerseits gegen die ursprüngliche Methodik zu prüfen sein wird, die Verwendung in der Pathologie vorgeschlagen. Ihre Resultate bei Diabetes und Nephritis sind zufriedenstellend; doch darf man nicht vergessen, daß hierbei zunächst jede Paralleluntersuchung mit anderen Verfahren fehlt, und daß dieser Ausschnitt ein sehr enger ist.

Unmittelbar vor Myers teilte Pearce Versuche mit, die darauf abzielten, das Eindampfen zu umgehen. Auf diesen fußte Myers. Pearce zog als Erster den Vergleich mit der modernen Titrationsmethode Mikro-Bang und gelangte zu dem Schlusse, daß letztere keine befriedigenden Resultate ergeben habe.

Im übrigen modifizierte er, wie erörtert, die Technik der Pikrinsäurecolorimetrie durch Vermeidung des Eindampfens auf freier Flamme und die Benutzung des Autoklaven. Die Auffassung von Pearce über den Mikro-Bang kann unseres Erachtens nur isoliert Geltung haben, obschon sie als erste bedenkliche Kritik bemerkenswert ist.

Der Vergleich mit der Pikrinsäurecolorimetrie verlangt die Aufnahme weiterer Gesichtspunkte, die nicht im Wesen der Methode an

sich, sondern in ihrer Anwendbarkeit liegen und von dem Bedarf an Blut, bzw. dem Modus der Entnahme abhängen.

Übrigens hat, was hierhin gehört, später Epstein versucht, die Pikrinsäurecolorimetrie auf einen Maßstab zu bringen, der dem Mikro-Bang annähernd parallel steht. 200 mg Blut lassen sich durch die Wägung von Tropfen gewinnen. Indes wird man den Gegengründen von Myers, die sowohl die Methodik wie die Zusammenfassung weiterer Aufgaben der Blutanalyse betreffen, zustimmen. Man kann natürlich die Methodik mit 2 ccm Blut nicht einer solchen im Sinne des Mikro-Bang gleichsetzen wollen, was die praktische Anwendbarkeit angeht.

Es ist verwunderlich, daß das Verfahren mit seinen vielen wertvollen Zügen, abgesehen von amerikanischen Arbeiten, die aber nur den kleinsten Teil des Wesens betreffen, keine Nachprüfung, Erweiterung und Stellungnahme zur Folge hatte.

Es findet sich zur Zeit erwähnt lediglich in Mitteilungen von Feigl (1915 bis 1917). Feigl vertrat den Standpunkt, daß die praktischen Vorzüge sehr große seien in der Handhabung für laufende Arbeiten durch die Verknüpfung mit der Analyse des Kreatinins und durch die Möglichkeit günstigen Verhaltens zur Restreduktion, die durch weitere Ausbildung im Anschluß an eine Technik von Folin günstiger gestaltet werden könnte. Die letztere will die Aufgabe der Bestimmung kleiner Zuckermengen im Harne dadurch entscheidend fördern, daß Kreatinin und Purin durch Pikrinsäure gefällt, bei Gegenwart von Tierkohle im Sinne von Bang ohne Verlust an Zucker entfernt würden. Naturgemäß mußte das gleiche hierbei zum Versuche einladen, nachdem für günstige Fälle Feigl dasselbe beim Makro-Bang versucht hatte.

Übrigens hat in einer späteren Arbeit Hiller die Pikrinsäurecolorimetrie auf den Harn übertragen und wichtige Angaben gemacht.

Sie fußt auf der von Feigl mehrfach erfolgreich verwendeten Technik von Folin. Für die Restreduktion des Harnes berichtet sie, daß Kreatinin u. a. 0,05% bis 0,11% Glucose vortäuschen könne, und daß die Entfernung dieser Stoffe anstandslos gelingt durch Behandlung von 10 ccm Harn mit 2 g Pikrinsäure, 2 g Tierkohle, Schütteln und Filtration. Im übrigen lehnt sich ihre Technik stark an die von Lewis und Benedict an. Dieser Befund beleuchtet die besprochene Frage der Restreduktion und läßt die Entfernung von Kreatinin aussichtsreich erscheinen.

Im übrigen sind gerade die Beobachtungen zur Bestimmung des Blutkreatinins von hohem Werte für die vorliegende Frage. Es darf auf die Polemik um die Stichhaltigkeit der Kreatininwerte hingewiesen werden (Mac Crudden und Sargent, Hunter und Campbell, Folin und Doisy, Feigl), durch die der ungeheure Einfluß stichhaltiger Reagenzien der Pikrinsäurecolorimetrie belegt worden ist. Wenn auch angesichts der größeren Zuckermengen gemildert, müssen die Erfahrungen

energisch berücksichtigt werden, besonders im Hinblick auf die Frage der Restreduktion, die die Darstellbarkeit von Hypoglykämien erschwert. Später unternahm Dehn (mit Ball) Studien über die Colorimetrie der Pikrinsäure und erörterte die Faktoren, die auf Farbänderung Einfluß haben. Diese, sowie eine Betrachtung der Täuschungen in der Colorimetrie bilden eine wertvolle Ergänzung der vorliegenden Methodologie.

Feigl hat die Meinung ausgesprochen, daß eine sorgfältig durchgeführte Originalmethodik gute Leistungen auch bei Hypoglykämien bietet. Das ist nach dem Gesagten erklärlich, weil ohne Berücksichtigung dieser Fehlerquellen häufig das Kreatinin in der Restreduktion erscheint. Es sei auf den Blutzucker bei Leberatrophie und bei Ödempatienten hingewiesen. Die Befunde bei ersteren enthalten zugleich die Gegenüberstellung mit Makro-Bang und Mikro-Bang und ergaben neben wirklichen Hypoglykämien das Verhalten hinsichtlich der Restreduktion. Übrigens muß diese nach Umfang und Grad bei verschiedenen Methoden verschieden sein.

Fassen wir also den bisherigen Stand der Pikrinsäurecolorimetrie als Methode der Blutzuckerbestimmung ins Auge, so ergibt sich folgende Übersicht:

I. Originalmethode von Lewis und Benedict. 1914.

II. Modifikation nach Pearce. 1915.

III. Modifikation nach Myers und Bailey. 1916.

IV. Kleinster Maßstab nach Epstein. 1914.

V. Verbindung mit der Technik von Folin zur Beseitigung der Restreduktion und Verknüpfung mit den methodischen Erfahrungen der Analyse des Blutkreatinins. (Feigl 1915 bis 1917.)

VI. Betrachtungen zur Frage der Restreduktion und zur Darstellung von Hypoglykämien. (Feigl 1915 bis 1917.)

VII. Normalien und klinische Beobachtungen. (Lewis und Benedict, Myers und Bailey, Feigl.)

VIII. Vergleich mit Mikro-Bang (Pearce 1915); mit Makro-Bang und Mikro-Bang (Feigl 1918).

IX. Übertragung auf die Harnanalyse. (Hiller 1918.)

Nun handelt es sich bei sämtlichen Erörterungen ausnahmslos um gelegentliche, zumeist nicht näher begründete und zusammenhangslose Urteile.

Die Variationen der Methode sind niemals vergleichend geprüft worden, auch ist das deskriptive Material sehr beengt. Da wir die Überzeugung haben, daß die Pikrinsäurecolorimetrie in vieler Hinsicht einen außerordentlichen Fortschritt, zum mindesten eine Bereicherung der prak-

tischen Blutzuckermethodik darstellt, so seien nachfolgend unsere Erfahrungen mitgeteilt.

Wir haben zunächst die Aufgabe, die Techniken von Benedict bzw. von Myers gegeneinander abzuwägen, die oben beschrieben wurden.

Während Benedict und Lewis eine Verdünnung von 1 : 12,5 verlangen, fordern Myers und Bailey eine von 1 : 5. Durch Beschränkung auf dieses kleine Volumen wird das Eindampfen der ersteren Methode umgangen. Myers erhitzt die Lösung 15 Minuten lang im kochenden Wasserbad, ohne sie weiter zu konzentrieren und erreicht dabei eine ungefährdete Farbentwicklung. Ist die Farbe einmal hervorgerufen, so wird sie auch bei längerer Erhitzung im Wasserbad nicht mehr verändert. Benedict und Lewis schlugen zuerst vor, die Lösung auf dem Wasserbad einzudampfen, gingen dann aber zwecks Zeitersparnis zur freien Flamme über. Diese Methode, die an und für sich zwar einwandfrei, bei vorsichtiger, exakter Durchführung gute Werte liefert, ist für die Anwendung in praktischen Betrieben (bei Reihenuntersuchungen) durchaus unzweckmäßig. Die Gefahr liegt in einem zu kurzen oder zu langen Eindampfen, wodurch man alle möglichen Farbtiefen und damit die verschiedensten Resultate bei ein und derselben Zuckermenge erhalten kann. In dem Augenblicke, in dem sich in der Hitze die ersten Krystalle abzuscheiden beginnen, muß die Lösung von der Flamme genommen werden. Diesen Augenblick abzupassen, verlangt bei Massenuntersuchungen zuviel Aufmerksamkeit. Die Myersche Methode erlaubt die direkte Benutzung des Filtrats (auch zur Kreatinin- und Kreatinbestimmung), während bei der Benedictschen erst Eindampfung erfolgen muß. Allerdings erfordert die erstere die Anwendung der Zentrifuge, die jedoch in gut eingerichteten Betrieben (auch für reiches Material) nicht auf Schwierigkeiten stoßen wird. 15 bis 20 Minuten sind nötig, aber auch ausreichend, um genügend Filtrat zu erhalten. Man lege Sorgfalt darauf, nicht mehr als die angegebene Menge Pikrinsäure (0,2 g) hinzuzufügen, da die Lösung sich durch Ausscheidung des schweren löslichen Natriumpikrats trüben könnte und zur Colorimetrie unbrauchbar werden würde, falls sich der Niederschlag beim Erhitzen nicht mehr völlig löst. Filtration der alkalischen Lösung ist zu verwerfen, da der Farbstoff in alkalischer Lösung durch das Filter teilweise adsorbiert wird.

Etwaigen Einwänden gegen die Methode, die sich auf die Eigenfärbung der Pikrinsäure gründen, ist damit zu begegnen, daß die Pikrinsäure einerseits die durch Reduktion durch den Zucker hervorgerufene Farbe nicht wesentlich beeinflußt; andererseits kann man auch den Kunstgriff, den Folin in seiner Kreatininmethode anwendet, auf diese übertragen, indem man durch Zusatz einer Lösung, die 7 % Kaliumhydroxyd und 25 % Kaliumchlorid enthält, 75 % der überschüssigen Säure ausfällt, so daß man also die Eigenfarbe des Reduktionsproduktes, losgelöst von den Störungen durch die Reagenzien hat. Unreine Pikrinsäurepräparate sind nach einem Verfahren von Folin und Doisy zu

reinigen, das auf der Herstellung heißer wäßriger Natriumpikratlösung, die durch Natriumchlorid gefällt wird, beruht. Die durch Schwefelsäure in Freiheit gesetzte Pikrinsäure ist aus Wasser umzukrystallisieren.

Über die Frage der Vergleichslösungen ist zu sagen, daß man die Wahl hat zwischen der Entwicklung des Farbstoffs aus einer entsprechenden Glucosemenge und dem „permanenten Standard“, Pikraminsäure.

Wir geben unbedingt der ersteren Methode den Vorzug, da sie keine zeitliche Belastung des prompten Analysenganges mit sich bringt, und da sie ferner dem Moment der Farbentwicklung gerecht wird. So hat man sich auch bei der exakten Colorimetrie von Harnsäure, Kreatinin u. a. sehr zum Vorteil der Methoden, die Entwicklungsstammlösungen zu gebrauchen, entschieden. Über die Beschaffenheit einer Glucosestammlösung möchten wir folgendermaßen urteilen:

Unter den bisherigen Vorschlägen nimmt nach unseren Erfahrungen der von Myers die erste Stelle ein. 0,2% Glucose in gesättigter Pikrinsäurelösung soll nahezu dauernd haltbar sein. Nach den neuesten Erfahrungen zur Kreatininbestimmung wird man über die Haltbarkeit vorsichtig urteilen, da Pikrinsäure am Lichte durch Glucose in der angegebenen Menge und paralleler Anordnung in weniger als der halben Zeit durch Reduktion unbrauchbar wird und die Säure selbst zu hoher partieller Veränderung neigt, die in alkalischer Lösung höhere Färbungen gibt. Myers benützt die Lösung zur Prüfung der Pikraminsäure.

Für die Colorimetrie unter Mitbeteiligung des Kreatinins kommt nunmehr das folgende in Betracht.

Es hat sich gezeigt, daß die Farbreaktion des Kreatinins in der Kälte schnell eintritt, jedoch, daß sie besonders in der Wärme, aber auch schon merklich in der Kälte durch Abblassen zurückgeht. Sie erreicht den Höhepunkt bald nach Herstellung alkalischer Reaktion (von deren Grad sie abhängt) und sinkt in der Zeitdauer der Zuckerreduktion ohne Erhitzung auf 7 bis 25% des maximalen Betrages, wofern 1 bis 10 mg Kreatinin für 100 ccm Blut vorausgesetzt werden. Es ist sonach unwahrscheinlich, daß Kreatinin in primärer Reaktion an dem (faktisch zu messenden) Gesamtfarbstoff Anteil hat; über sekundäre Reaktionen kann nichts ausgesagt werden. Kreatin nimmt in reinen Lösungen unter den Bedingungen der Analyse kaum Anteil. Wichtiger ist schon die Rolle der Acetonkörper und der heterologen Nichtzucker (z. B. 3-Kohlenstoffreihe). Die Mitbeteiligung dieser Stoffe steht nach Versuchen außer Zweifel, wennschon auch hier zeitliche Unterschiede in der Farbentwicklung zur Darstellung kommen. Über Aceton und Acetessigsäure ist, wie Feigl in der Kreatininfrage erörterte, viel gestritten worden. Viele Stimmen sprechen für eine Farbverminderung durch Aceton. In wichtigen Fällen wird man nach dem Vorschlage von Feigl den Blutextrakt von Acetonkörpern befreien müssen.

Myers benutzt die Glucoselösung zur Prüfung und Eichung des permanenten Standard.

Die Frage der Interferenten möchten wir mit Benedict und Myers in gewissem Grade als geklärt ansehen, da es gelingt, Glucosezuschläge in richtigen Werten darzustellen.

Eigenartig bleibt das folgende, daß der Charakter bzw. die Nuance des Farbstoffes in etwa von Alkalität und Konzentration abhängen, was aber für die analytischen Vorbedingungen der Pikrinsäurecolorimetrie kaum in Frage kommt. So sagt Myers, daß die Verdünnung 1 : 5 bei eventueller Autoklavierung einen günstigen Farbton liefert. Man kann überdies bei der Durchprüfung der Methode unter verschiedenen Umständen im Zweifel sein, welcher Verdünnung man den Vorzug zu geben habe. Neben der bequemen Handhabung der Farbentwicklung ohne Eindampfen muß die erschöpfende Extraktion bzw. die proportionale Verteilung von Glucose gewährleistet sein. Diese wird bei der Verdünnung 1 : 5 mit Sicherheit erreicht. Was die Farbentwickung angeht, so hat Myers gewisse Zweifel nicht ganz zerstreuen können und die Möglichkeit tieferer Farben durch Eindampfen offen gelassen. Wir haben uns bei verschiedenen Konzentrationen an Glucose stets davon überzeugt, daß die maximale Farbtiefe bei beiden Techniken erreichbar ist, und daß die Erhitzung im Wasserbade für eine solche, unabhängig von den praktisch vorkommenden Glucosemengen, genügt.

Schließlich ist die Frage zu beantworten, ob ähnlich wie beim Kreatinin zufolge der Entwicklungserscheinungen, verschiedene Stammlösungen hergestellt werden müssen.

Wir sind der Meinung, daß es sich hier bei der Glucose um wesentlich günstigere Verhältnisse handelt. Die zeitlichen Wandlungen, nachdem einmal das Maximum erreicht ist (was praktisch durchaus gelingt), spielen bei der Glucose eine ganz untergeordnete Rolle, während beim Kreatinin Farbentwicklung, Abblassen und Interferenzen sehr hervortreten.

Die Fehlergrenzen des Gesamtverfahrens möchten wir in der Ausführung von Lewis und Benedict unter Einhaltung sämtlicher Vorsichtsmaßnahmen (als Einzelanalyse betrachtet) auf höchstens 1 % schätzen.

Bei Arbeit im größeren Maßstabe würde sich der Betrag durch die subjektiven Fehler, insonderheit der Farbbeobachtung beträchtlich erhöhen. Myers urteilt über seine Methode mit 1 bis 3 % Fehler, was nach unserer Erfahrung im großen Ganzen zutrifft. Einen erheblichen Nutzen durch das Keilcolorimeter von Hellige können wir auch für Massenarbeit nicht einräumen. Die genaueste Modifikation der Pikrinsäurecolorimetrie dürfte der Original-Benedict sein. Damit ist nicht gesagt, daß er bei Abwägung aller Ansprüche an eine prompte und sichere Methode zum Zwecke laufender Untersuchung die beste sei. Wir geben einer Kombination der

Technik von Pearce und Myers bei Benutzung von Entwicklungsfarblösungen und Umgehung des permanenten Standard im Keilcolorimeter den Vorzug.

Die Handhabung und zeitliche Durchführung der Bestimmung ist dank der Verknüpfung von Enteiweißung und reagierendem Medium eine außerordentlich prompte. Die Pikrinsäurecolorimetrie dürfte zur Zeit an der Spitze sämtlicher Methoden stehen, die einen Blutbedarf durch Venenpunktion voraussetzen und dabei dem mikrochemischen Maßstabe angehören. In einen Vergleich zum Mikro-Bang kann sie ohne weiteres

Tabellen.

Neue Untersuchungen unter Mitaufführung der bisher in der Literatur genannten.

Tabelle I.

Über den normalen Blutzucker in verschiedenen Altersstufen (Gesunde, Geheilte und Leichtkranke).

Untersucher	Allgemeine Angabe	Grenze der Werte ber. als „Blutzucker" i. %	Bemerkungen
Lewis u. Benedict 1915	„Gesunde"	0,09 bis 0,11	Summarisch gen.; Angaben fehlen
Myers u. Bailey 1916	„Eigentlich gesunde"	0,09 „ 0,11	„ „ „ „
Feigl[1]) (ältere Reihe) 1915	Gesunde und leichte Unfälle	0,08 „ 0,12	40 Personen verschiedenen Alters
Feigl[1]) (neue Reihe) 1916	Gesunde u. Geheilte	0,08 „ 0,13	ca. 50 Fälle von 19 bis 45 Jahren
Salomon 1918 . . .	Gesunde Jünglinge, 17 bis 18 Jahre	0,09 „ 0,12	12 Fälle klinisch eingehend geprüft
Salomon 1918 . . .	Gesunde und Geheilte	0,07 „ 0,12	20 Fälle, eingehend untersucht, 20 bis 48 Jahre
Salomon 1918 . . .	Gesunde und Geheilte	0,08 „ 0,14	25 Fälle nicht nüchtern mit Einschluß allgem. Krankenhauskost (0,14% 2×; 0,13% 4×; 0,08% 1×)
Salomon 1918 . . .	Alte Leute	0,08 „ 0,15	„Altersschwäche", 10 Fälle ohne entschiedene Erscheinungen
Salomon 1918 . . .	Gesunde (und geheilte) Kinder	0,08 „ 0,12	14 Fälle, guter Zustand. 2 bis 8 Jahre
Salomon 1918 . . .	Kinder dgl.	0,09 „ 0,15	Nicht nüchtern, nach einfachen Mahlzeiten der Anstalt
Salomon 1918 . . .	Leichtkranke	0,07 „ 0,15	50 Fälle ohne bestimmte Erscheinungen
Myers 1918	„hospital patients"	0,12 „ 0,14	Zahlen, die sich außerhalb der Norm häufiger zeigen

[1]) Bisher nicht mitgeteilt, nur zum Vergleich benützt (1917, 1918).

Tabelle II.

Über Blutzucker unter pathologischen und pathologisch-physiologischen Zuständen, verschiedene Altersstufen im Vergleich mit Bang (Mikro und Makro).

			Makro Bang	Mikro Bang
		%	%	%
Myers 1916	Zahlreiche Diabetesfälle.			
Feigl 1917	Leberatrophie.			
Salomon 1918	Diabetes	0,15	0,16	0,14
Hyperglykämie)	„	0,18	0,18	0,17
	„	0,22	0,20	0,21
	„	0,34	0,30	0,32
	„	0,35	0,32	0,30
	„	0,51	0,54	0,50
	Fieber	0,16	0,17	0,16
	Nephritis[1])	0,18	0,24	0,22
	do.	0,22	0,26	0,25
	Inanition	0,07	0,09	0,08
	„	0,06	0,07	0,07
	Addison	0,06	0,08	0,07
	„Avitaminose“	0,05	0,08	0,07
	Starker Marsch	0,06	0,07	0,06
	„ „	0,07	0,09	0,06
	„ „	0,05	0,06	0,04

wegen der differenten Voraussetzung nicht verwickelt werden. Ihre Übertragung auf Blutmengen durch Tropfenwägung ist zur Zeit nicht befriedigend gelungen, darf jedoch nach dem Vorschlage von Epstein immerhin als aussichtsreich angesehen werden, wie unsere bisherigen Versuche zeigen.

Die Arbeitszeit für eine Einzelanalyse berechnet sich auf etwa 55, die direkte Handhabung auf ca. 15 Minuten.

Wenn auch vorstehend im Anschluß an die wenigen und recht einseitigen Angaben der ersten Untersucher der innere wie der praktische Wert der von Lewis und Benedict empfohlenen, von den Nachuntersuchern modifizierten Methode

---

[1]) Hohe Restreduktion (Hypoglykämie) Leberatrophie zit. bei Joh. Feigl und H. Luce (1917 und 1918), diese Zeitschr.

dargetan und mit entscheidendem Materiale belegt sein dürfte, so kann doch nicht verschwiegen werden, daß zahlreiche weitere Aufgaben, speziell der methodologischen Vergleiche, zu lösen sind. Die Pikrinsäurecolorimetrie dürfte indes so weit durchgearbeitet sein, daß sie nicht nur im Laboratorium selbst, sondern auch im laufenden Betriebe bei Reihenuntersuchungen eine exakte, sichere und prompte Methode darstellt, die weit in den Vordergrund zu treten berechtigt ist und die für die meisten Aufgaben der Pathochemie wahrscheinlich eines der kommenden Verfahren darstellen wird.

Herrn Dr. Joh. Feigl, Lab.-Vorsteher am Allgem. Krankenhause Hamburg-Barmbeck, bin ich für die Anregung zu vorliegender, später fortzuführender Arbeit, ständige Unterstützung bei derselben und Überweisung des Materials zu großem Dank verpflichtet. Frl. J. Reimers ist mir bei den Reihenuntersuchungen in eifriger und geschickter Weise behilflich gewesen.

Literatur.

1. I. Bang: Der Blutzucker, Wiesbaden 1913.

2. S. R. Benedict und R. C. Lewis: Meth. for the estimation of sugar in small quantities of blood. Journ. of Biol. Chem. **20**, 61 bis 72, 1915. — Dieselben: Preliminary rept. Soc. Exper. Biol. Medicine 1913, 17. Dez.

3. G. Bertrand: Bull. soc. chim. **35**, 1285, 1906.

4. C. Bock: Journ. of Biol. Chem. **28**, 364, 1916 bis 1917. The Estimation of Amino-Acid Nitrogen in Blood.

5. F. H, Mac Crudden und C. S. Sargent: Journ. of Biol. Chem. **16**, 527 bis 533, 1916. — On the influence of the color of the sodium pikrate in the determination of creatinine in the blood and in urine.

6. W. M. Dehn und F. A. Hartmann: Journ. Am. Chem. Soc. **36**, 403, 1914.

7. W. M. Dehn und Ball: Chemisches Zentralblatt **1**, 1918. 9. Januar. — a) Colorimetrische Untersuchungen von Pikratlösungen; b) Täuschungen in der Colorimetrie.

8. Embden: Diese Zeitschr. **77**, 217, 3. u. 4. Heft, 1916.

9. A. A. Epstein: Journ. of Biol. Chem. **24**, 149, 1916.

10. J. Feigl: Diese Zeitschr. **77**, 3. u. 4. Heft, 1916. Gesamtreduktion und Restreduktion des Blutes in Beziehung zu den reduzierenden Komponenten des Reststickstoffs. Beitrag zur Frage der Bestimmung des Blutzuckers unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. — Dieselbe: **80**, 5. u. 6. Heft, 1917. Ergänzung. — b) Dieselbe: **81**, 1. u. 2. Heft, 1917: Über das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute bei Gesunden und Kranken. I. — Dieselbe: **84**, 3. u. 4. Heft, 1917. II. Beobachtungen im Kindesalter. Weitere Bemerkungen über die Aus-

gestaltung der Methodik. — c) Dieselbe (mit Luce): **79**, 1. u. 2. Heft, 1917 (Orthheft): Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie. I. Bluntuntersuchungen. — Dieselbe: **86**, 1. u. 2. Heft, 1918: Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie. IV. Verhalten von Blutzucker und Glykogen. — d) Dieselbe: **85**, 5. u. 6. Heft, 1918. Neue Beiträge zur deskriptiven Biochemie gewisser Ödemzustände. I. Untersuchungen an Blut und Serum.

11. O. Folin: Journ. of Biol. Chem. **22**, 327, 1915. A qualitative (reduction) test for sugar in normal human urine.

12. A. Hiller: Chemisches Zentralblatt **1**, 305, 20. Febr. 1918. Eine quantitative Probe für kleine Mengen Zucker im Harn.

13. J. Lesser: Diese Zeitschr. **54**, 252, 1913. Über eine Fehlerquelle bei Blutzuckerbestimmung im Frosch- und Schildkrötenblut.

14. V. C. Myers und C. V. Bailey: Jour. of Biol. Chem. **24**, 147n bis 161, Febr. 1916. The Lewis and Benedict Method for the Estimation of Blood Sugar, with some Observations obtained in Disease.

15. C. Neuberg: Diese Zeitschr. **55**, 485, 1913; **71**, 144, 1915.

16. B. Oppler: Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 93, 1910,

17. R. G. Pearce: Journ. of Biol. Chem. **22**, 525, 1915. A criticism of the Bang und Lewis-Benedict methods for the estimation of blood sugar, with suggestions for a modification of the latter method.

18. O. Schumm: a) Mitteilungen aus den Hamburger Staatskrankenhausanstalten **12**, Heft 13, 1911. Unters. über den Gehalt des Blutes an Zucker unter physiolog. und pathol. Verhältnissen I. Mitteilung: Chem.-physiol. Teil. — Dieselben: **13**, Heft 15, 1913. II. Mitteilung. — c) Zeitschr. f. physiol. Chemie **96**, Heft 3, 1915. III. Mitteilung. — d) Dieselbe **100**, Heft 3 u. 4, 1917. Über die „Restreduktion" des Blutes.

19. P. A. Schaffer: Journ. of Biol. Chem. **19**, 285, 1914. On the determination of sugar in blood.

20. W. Stepp: Zeitschr. f. physiol. Chem. **97**, Heft 4 und 5, 1916. Zur Kenntnis des Zuckerabbaus beim Diabetes mellitus.

Über eine biologische Methode zur direkten quantitativen Bestimmung des Fibrinogens im Blute.

Von

Alfred Perutz und Max Rosemann.

(Aus der venerischen Abteilung des k. u. k. Reservespitals Nyitra-Molnos [Ungarn].)

(Eingegangen am 19. April 1918.)

Untersuchungen, die die Frage der Bedeutung des Fibrinogens bei Syphilis resp. deren Beziehung zur Wassermannschen Reaktion erörtern sollten, führten dahin, eine klinisch verwertbare Methode der Fibrinogenbestimmung ausfindig zu machen, die einige Nachteile der bisher angewendeten Methoden umgehen sollte, dabei aber hinlänglich einfach sein mußte, um jederzeit ohne große Hilfsmittel angewendet zu werden.

Bisher kamen zur Fibrinogenbestimmung des Blutes außer der titrimetrischen Methode, die sehr umständlich ist, die gravimetrische und die refraktometrische Methode zur Anwendung.

Bekanntlich besteht die gravimetrische Methode darin, daß das Fibrinogen von den anderen Eiweißkörpern des Blutplasmas isoliert und dann gewichtsanalytisch bestimmt wird. Die Methode ist sehr zeitraubend und bedingt häufig Fehlerquellen infolge Wägungsverlustes.

Die refraktometrische Methode wurde von Reiß und Strubell[1]) ausgearbeitet und von Winternitz[2]) zuerst in größerem Maßstabe klinisch verwertet. Sie besteht darin, daß zunächst der Eiweißgehalt des Blutplasmas und dann der des Blutserums mittels eines Refraktometers berechnet wird, wobei

---

[1]) Reiß und Strubell, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.

[2]) Winternitz, Arch. f. Dermatol. u. Syphylis **1910**.

die Differenz beider Werte den Fibrinogengehalt ergibt. Daß die Differenz Fibrinogen ist, ergibt sich daraus, daß das Plasma Blut ohne corpusculäre Elemente, während Serum Blut ist, aus dem die corpusculären Elemente und Fibrin ausgeschieden wurden.

Demnach ist Fibrinogen = Blutplasma-Blutserum.

Voraussetzung der Richtigkeit der Methode ist, daß einerseits das Fibrinoglobulin kein Bestandteil des Fibrinogens ist und daß das Thrombin am Fibrin nicht haftet, mit ihm keine dauernde Verbindung eingeht, was für beide Punkte noch nicht bewiesen ist.

Der refraktometrischen Methode, die relativ einfach ist, haftet der Fehler jeder optischen Methode an, hier im speziellen, daß die durch Ablenkung erzielten Werte für das Gesamteiweiß im Verhältnisse zu den Werten der einzelnen Eiweißfraktionen zu klein ist. Somit ist der Wert für das Fibrinogen, wie Winternitz betont, zu klein. Nach Reiß[1]) betragen die Brechungsindices

für das	Gesamteiweiß . . .	0,0017
" "	Euglobulin	0,0018
" "	Pseudoglobulin I . .	0,0023
" "	" II . .	0,0022
" "	amor. Albumin . . .	0,0018.

Auf einen weiteren Nachteil dieser Methode wiesen Modrakowski und Orator[2]) hin. Sie fanden, daß durch Hirudinzusatz die Fibrinogenwerte bis zu 0,40% zu hoch seien, was immerhin eine beträchtliche Fehlerquelle ist. Demnach ergeben sich bei Brauchbarkeit beider Methoden doch Fehlerquellen, die um so eher ins Gewicht fallen, als damit der Fibrinogengehalt das eine Mal verringert, das andere Mal vermehrt erscheint.

Wir haben nun versucht, auf biochemischem Wege bei Vermeidung dieser Nachteile und Fehlerquellen das Fibrinogen quantitativ zu bestimmen. Wir wählten als Fibrinogenbestimmungs-Methode die Erscheinung, daß Fibrinogen durch Thrombin im Fibrin übergeführt werden könne, wobei zum quantitativen Nachweis die Annahme, daß das Fibrinogen nur bis zu

---

[1]) Reiß, zit. nach Winternitz.

[2]) Modrakowski und Orator, Wiener klin. Wochenschr. 1917.

einer gewissen Verdünnung in Fibrin verwandelt werden könne, verwertet wurde.

Wenn wir kurz den Gerinnungsvorgang streifen wollen, so sei zunächst auf die Haupttheorien von Alexander Schmidt[1]) und Nolf[2]) verwiesen, von denen der eine den Gerinnungsprozeß als fermentativen Vorgang, während der andere die Gerinnung als eine kolloid-chemische Reaktion auffaßt. Wir wollen unsere Methode vom Standpunkt der A. Schmidtschen Theorie beleuchten, wobei ausdrücklich bemerkt sei, daß die Methode auch mit der kolloid-chemischen Theorie in Einklang zu bringen ist. Nach der enzymatischen Theorie ist das Fibrin im Blute in Form von Fibrinogen präformiert und wird durch ein erst außerhalb des Körpers bei Gegenwart von löslichen Kalksalzen entstehendes Ferment (Thrombin) in Fibrin umgewandelt. Daß die Gegenwart von Calciumsalzen für die Entstehung des Thrombins, aber nicht für den Gerinnungsprozeß als solchen unumgänglich notwendig ist, ist durch die bekannten Untersuchungen, die zuerst von E. Freund[3]) und dann von Arthus und Pagés[4]) ausgeführt wurden, bewiesen.

Nun kann eine Verhinderung der Gerinnung erstens dadurch erzielt werden, daß man die Bildung des Fermentes (Thrombin) verhindert, zweitens, wenn die Wirksamkeit des Fermentes durch ein Antiferment, z. B. Hirudin aufgehoben wird.

Zur ersten Gruppe von Körpern gehören vor allem alle diejenigen Substanzen, die die Kalksalze fällen, z. B. Natriumcitrat (Freund[5]), Natriumfluorid, Natriumoxalat, Seifen (Arthus und Pagés[6]), Hammarsten[7]), sowie gewisse Gifte, wie z. B. Kobragift oder Fette, die durch Aufheben der Adhäsion wirken (E. Freund[8]). Die letzteren Substanzen wirken, wie besonders nach den Untersuchungen von Hammarsten wahrscheinlich

[1]) A. Schmidt, zit. nach Hammarsten, Lehrb. d. phys. Chem. 1910.

[2]) Nolf, ref. in Malys Jahrb. d. Tierchem. 1905, 1906, 1907, 1908.

[3]) E. Freund, Jahrb. d. Ges. d. Ärzte 1888.

[4]) Arthus und Pagés, Arch. de phys. norm. et path. 5.

[5]) E. Freund, Wiener med. Blätter 1891.

[6]) Arthus und Pagés, Handb. d. allgem. Pathol. von Krehl und Marchand.

[7]) Hammarsten, Lehrb. d. phy. Chem. 1910.

[8]) E. Freund, Wien. med. Jahrb. 1886.

ist, als Antikinasen, das sind Substanzen, die die Bildung resp. die Wirkung der supponierten Thrombokinase verhindern, das heißt die Bildung derjenigen Substanz verhindern, die das Thrombogen bei Anwesenheit von Calciumsalzen in Thrombin umwandeln. Demnach verhindern die Substanzen der ersten Gruppe wohl die Entstehung von Thrombin, heben aber die Wirkung des einmal gebildeten Thrombins nicht auf. Wenn wir also durch Zusatz von genannten Salzen das Calcium fällen, dann resultiert eine Ungerinnbarkeit des betreffenden Blutes.

Da wir zur Bestimmung des Fibrinogens sowohl ein ungeronnenes, als auch durch nachträgliche Zugabe von Fibrinferment gerinnungsfähiges Blut brauchen, so mußten wir als gerinnungshemmende Substanz einen Körper der ersten Gruppe verwenden. Wir verwendeten deshalb das Natrium citricum.

Versuch 1.

Es wurden einem Patienten 4 ccm Blut aus der Vena cubitalis in eine geeichte mit Vaselin vorbehandelte Eprouvette steril entnommen; um die Adhäsion im Sinne der obenerwähnten Angaben Freunds aufzuheben, wurde Vaselinum purissimum an der Flamme verflüssigt, die vorher getrocknete Eprouvette mit der heißen Flüssigkeit angefüllt und hierauf das Vaselin sofort ausgegossen und das Reagensröhrchen bis zum Erstarren des daran noch haftenden Vaselins mit der Öffnung nach unten in einem Eprouvettengestell stehen gelassen. Darauf wurden 4 ccm verdünnte, 2%ige neutrale Natrium citricum-(Merck-)Lösung eingefüllt, der Stand der Flüssigkeit mittels Glasstift markiert, die Flüssigkeit durch gleiche Teile von Blut und 20%iger Natriumcitratlösung ersetzt und hierauf vorsichtig durchgeschüttelt. Gleichzeitig wurden aus derselben Vene 5 bis 6 ccm Blut zwecks Gewinnung von Serum entnommen.

Um das Plasma von den anderen Bestandteilen des Blutes und dem gebildeten Calciumcitrat zu trennen, wurde die Natriumcitrat-Blutlösung bis zur Erhaltung eines durchsichtigen Plasmas zentrifugiert. Vom Plasma, das das Fibrinogen enthielt, wurde $^1/_2$ ccm mit Pipette entnommen und in $9^1/_2$ ccm physiologischer Kochsalzlösung hineingegeben. Gleichzeitig wurden ähnlich wie beim Vidal oder Ficker 6 Eprouvetten mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, vorbereitet gehalten. Von Eprouvette 1, die nach dem Gesagten eine Plasmalösung von 1 : 20 enthielt, wurden 5 ccm in Eprouvette 2, von Eprouvette 2 5 ccm in 3, von 3 5 ccm in 4 usw. bis 6 gegeben. Zum Schlusse von 6 5 ccm weggeschüttet. Zu jeder Eprouvette wurden 0,2 ccm frischen Serums zugefügt, daraufhin das Ganze durchgemischt und 15 bis 18 Stunden im Laboratorium stehen gelassen. (Die Zimmertemperatur betrug durchschnittlich nie über 10°, für gewöhnlich war sie aber noch tiefer.) Nach dieser Zeit erfolgte die Ablesung.

Tabelle I.

Plasma in physiol. Kochsalzlösung . .	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	1 : 1280
Serum	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Resultat	+++	+++	++	+	+	—	—

Als positiv wurden diejenigen Resultate bezeichnet, bei denen die Fibrinbildung in Form von Häutchen, Gerinnseln, Flöckchen bis zur deutlichen Schollen- und Schuppenbildung auftrat, während als negativ jene Resultate galten, bei denen ein stäubchenförmiger, wahrscheinlich vom Serum selbst stammender Bodensatz sichtbar war.

Eine Wiederholung des Versuches ergab nach derselben Zeit dasselbe Resultat, was immerhin für die quantitative Verwendbarkeit der Methode sprach.

Versuch 2.

War somit eine Grenze festgelegt, bei der eine Fibrinbildung noch dem Auge sichtbar werden kann, so ergaben sich immerhin Bedenken, die gegen die Exaktheit der Reaktion sprachen.

Vor allem zeigte es sich, daß, wenn obige Versuchsanordnung längere Zeit stehen gelassen wurde, die Resultate insofern eine Änderung erfuhren, als Verdünnungen, die nach 18 Stunden keine Fibrinbildungen zeigten, nach weiteren 12 Stunden positiv reagierten. Es galt nun, die optimale Zeit für das Zustandekommen der Reaktion auszuwerten.

Es wurde nun die Reaktion während 72 Stunden beobachtet. Die Versuchsanordnung war wie bei Versuch 1.

Tabelle II.

Verdünnung	Zeit							
	12^h	18^h	24^h	30^h	36^h	48^h	60^h	72^h
1 : 20	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 40	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 80	+	++	+++	+++	+++	+++	++	+
1 : 160	—	+	++	++	++	++	++	++
1 : 320	—	?	+	+	+	± ?	—	—
1 : 640	—	—	—	—	—	+	+	++
1 : 1280	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 2360	—	—	—	—	—	—	—	—

Nach 72 Stunden tritt die Reaktion bis zur Verdünnung 1 : 640 auf, ist aber nicht konstant, da bei längerem Stehen gewisse Verdünnungen negativ reagieren, während stärkere Verdünnungen positiv sind, ein Fehler,

der sich um so störender fühlbar macht, wenn wir zur Steigerung der Empfindlichkeit der Probe die Verdünnungen statt in geometrischer in arithmetischer Progression vornahmen.

Versuch 3.

Zu diesem Zwecke stellten wir uns 3 Eprouvetten mit erstens $4^1/_2$ ccm, zweitens 4 ccm, drittens 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung her. In Eprouvette 1 kamen 0,5 ccm Plasma gut vermischt, von dieser Mischung 1 ccm in Eprouvette 2, von dieser Mischung 2 ccm in Eprouvette 3, die demnach eine Lösung von 1 : 500 enthielt. Nun stellten wir 7 Eprouvetten mit verschiedenen Kochsalzlösungen auf, die in Tabelle III beschrieben sind.

Tabelle III.

NaCl 0,85 %ig in ccm . .	1	1,5	2	2,5	2,8	3	3,2	3,3	3,4	3,5
Plasma 1 : 500 in ccm . .	3	2,5	2	1,5	1,2	1	0,8	0,7	0,6	0,5
Serum	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Resultat nach 72 Std. . .	—	+++	+	++	++	+	—	—	—	—

Plasma entspricht Verdünnungen: 1 : 650, 1 : 800, 1 : 1000, 1 : 1330, 1 : 1650, 1 : 2000, 1 : 2500, 1 : 3300, 1 : 4000.

Diese Unregelmäßigkeiten im Verlaufe der Reaktion ließen zunächst an die Möglichkeit denken, daß die Thrombinwirkung bei derart geändertem Milieu beeinträchtigt würde. Dagegen sprach aber der Umstand, daß die Reaktion mit einem großen Überschuß von Thrombin stattfindet. Auch traten diese Schwankungen ein, wenn statt des dazu gehörigen eigenen Serums verschiedene Sera anderer Patienten verwendet wurden. Die Resultate waren dann je nach dem verwendeten Serum verschieden.

Bei genauer Beobachtung resp. bei Ablesung ein und derselben Versuchsanordnung in bestimmten Zeitintervallen konnten wir die Beobachtung machen, daß ein und dasselbe Röhrchen, das vorher deutliche Fibrinausflockung zeigte, nach weiteren 12 Stunden negativ war und weiterhin negativ blieb. Diese Erscheinung konnte nur durch das Phänomen der Fibrinolyse erklärt werden.

Versuch 4.

Um diesem Übelstande abzuhelfen, mußte die Methode dahin abgeändert werden, daß durch Zusatz einer die Fibrinbildung nicht hemmenden Substanz die Autolyse des Fibrins hintangehalten wurde. Als solche Substanz kam für uns die Carbolsäure in Betracht. Wir machten uns eine 1 %ige Phenollösung und gaben davon in jede Eprouvette 0,2 ccm.

Um eine weitere Ungenauigkeit, die sich bei Verwendung von Blut und 2%iger Natriumcitratlösung zu gleichen Teilen ergibt, weil dadurch die Schwankungen des Verhältnisses zwischen Plasma und Formelementen des Blutes verstärkt werden, zu vermeiden, entschlossen wir uns, statt der ursprünglich verwendeten 2%igen Lösung eine 40%ige Lösung von citronensaurem Natrium anzuwenden, von der natürlich nur eine kleinere Flüssigkeitsmenge, also 0,5 ccm auf 4 ccm Blut, notwendig war, um denselben Zweck zu erreichen. Diese kleine Flüssigkeitsmenge ergibt im Verhältnisse zu den 4 ccm Blut kaum eine Fehlerquelle. Auch hier verwendeten wir als Kontrolle mehrere Sera.

Tabelle IV.

NaCl 0,85%	1	1,5	2	2,5	2,8	3	3,2	3,3	3,4	3,5
Plasma 1 : 1000	3	2,5	2	1,5	1,2	1	0,8	0,7	0,6	0,5
Serum, eigenes, 0,2	++	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Serum, fremdes luet., 0,2 .	++	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Serum, fremd. nichtluet., 0,2	++	+	–	–	–	–	–	–	–	–

Plasma entspricht den Verdünnungen: 1 : 1300, 1 : 1600, 1 : 2000, 1 : 2600, 1 : 3300, 1 : 4000, 1 : 5000, 1 : 6600, 1 : 8000.

Die Fibrinogenbestimmung nahmen wir an sogenannten „gesunden Kranken" vor, das sind Leute, die außer einer Erkrankung lokaler Natur, z. B. Gonorrhoe, keine allgemeinen Krankheitssymptome aufwiesen und gut genährte kräftige Individuen waren. Als durchschnittliche Grenze ergab sich die Verdünnung 1 : 1800. Über Fibrinogenvermehrungen bei Syphilis und bei einigen fieberhaften Erkrankungen werden wir andernorts demnächst berichten. Hier sei nur erwähnt, daß sich bei diesen Fällen Fibrin, selbst in Verdünnungen von 1 : 3200, ja bis zu 1 : 4000 und noch höher bildet.

Daß die Fehlerquellen, die der refraktrometrischen Methode anhaften, bei unserer Methode vermieden werden, ist leicht zu ersehen, daß aber auch der durch Thrombin bedingte Fehler vermieden wird, ist durch die Überlegung ersichtlich, daß die Menge des ausgefallenen Fibrins bei unserer Methode keine Rolle spielt, dann, daß wir mit einem großen Überschuß von Thrombin arbeiten. Um prozentuelle Werte zu erhalten, könnte man die erhaltenen Resultate gravimetrisch bestimmen, wodurch eine Eichung der Methode erhalten werden könnte. Für klinische Zwecke aber genügt es, mit Vergleichswerten zu arbeiten.

Zum Schlusse möchten wir noch einmal die von uns eingehaltene Arbeitsmethode kurz wiederholen.

Das Blut wird unter den üblichen aseptischen Kautelen aus der Vena mediana cubiti in 2 Eprouvetten entnommen, von denen die eine mit Vaselin ausgegossen, mit einer Marke auf 4 ccm geeicht ist und in der sich 0,5 einer 40%igen Natriumcitratlösung befindet. Das Blut dieser Eprouvette wird gut mit der Natriumcitratlösung vermischt, am besten, indem man einen vaselinierten Stöpsel daraufgibt und die Eprou-

vette 6- bis 8 mal umkehrt, und dann beide Eprouvetten 5 Minuten zentrifugiert. Wir erhalten so in der einen Eprouvette Serum, in der anderen reines durchsichtiges Plasma. Hierauf werden 11 Eprouvetten aufgestellt, von denen Eprouvette 1 4,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung, Eprouvette 2 4 ccm, Eprouvette 3 19 ccm, Eprouvette 4 1 ccm, Eprouvette 5 1,5 ccm, Eprouvette 6 2 ccm, Eprouvette 7 2,5 ccm, Eprouvette 8 2,8 ccm, Eprouvette 9 3 ccm, Eprouvette 10 3,2 ccm, Eprouvette 11 3,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung enthielten.

In Eprouvette 1 kommen 0,5 ccm Plasma, und, gut vermischt, hiervon 1 ccm in Eprouvette 2, und hiervon 1 ccm in Eprouvette 3. Diese Lösung wird nun in die übrigen Eprouvetten folgendermaßen verfüllt: In Eprouvette 4 3 ccm, in Eprouvette 5 2,5 ccm, in Eprouvette 6 2 ccm, in Eprouvette 7 1,5 ccm, in Eprouvette 8 1,2 ccm, in Eprouvette 9 1 ccm, in Eprouvette 10 0,8 ccm, in Eprouvette 11 0,5 ccm, so daß sich in den Eprouvetten 4 bis 11 überall 4 ccm Flüssigkeit befinden, dann werden 0,2 ccm des reinen, von jedem Fibrinrest befreiten frischen Serums in die Eprouvetten 4 bis 11 dazugefügt, das Ganze gut durchgeschüttelt, dann überallhin 0,2 ccm 1 %igen Phenols hinzugeschüttet, durchgemischt und nach 5 Tagen abgelesen.

Erhöht man die Temperatur, so ist selbstverständlich die Reaktionszeit etwas verkürzt. Die optimale Temperatur liegt ja bekanntlich bei 40°. Beim Ablesen wird die gelatinöse Flüssigkeit etwas aufgeschüttelt. wodurch in den stärkeren Konzentrationen die feinen weißen Fibrinfäden sichtbar werden, in den schwächsten noch positiven Verdünnungen Flöckchen, bis grobscholliger Staub auftritt. Feiner Staub rührt vom Serum und nicht von Fibrin her. Als normal ist die Fibrinbildung bis zur Verdünnung 5, ev. noch 6, zu bezeichnen, als starke Fibrinogenvermehrung die positive Reaktion bei Verdünnung 9 bis 11.

Zusammenfassung.

1. Die Tatsache, daß Fibrin praktisch nur bis zu einer gewissen Grenze ausgefällt wird, kann für die quantitative Bestimmung des Fibrinogens durch Überführung desselben in Fibrin herangezogen werden.

2. Um das durchzuführen, muß vor allem die entsprechende Zeit bis zum Eintritt der Reaktion berücksichtigt werden.

3. Die Reaktionsdauer ist eine lange, so daß Fehlerquellen infolge Fibrinolyse eintreten können.

4. In Übereinstimmung mit anderen Autoren konnte festgestellt werden, daß ein Zusatz von Carbolsäure Fibrinolyse bis zu einem gewissen Grade hemmt.

5. Zusatz von Carbolsäure hindert nicht die Überführung des Fibrinogens in Fibrin, so daß für den Nachweis des Fibri-

nogens der Zusatz von Carbolsäure unschädlich ist, wodurch ein quantitatives Arbeiten bei langer Reaktionszeit und der Vermeidung des Fehlers der Fibrinolyse ermöglicht wird.

6. Am geeignetsten erwies sich zur Fibrinogenbestimmung frisches, höchstens 6 Stunden altes, im Eiskasten aufbewahrtes Serum.

7. Als positiv ist die Reaktion zu bezeichnen, wenn das Fibrin in Form von Schollen über Häutchenbildung bis zu den bekannten Fibringerinnseln erscheint.

Es war uns bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit, den äußeren Umständen entsprechend, nicht möglich, die Literatur zu berücksichtigen. Erst knapp vor Drucklegung derselben fanden wir in dieser Zeitschrift[1]) und im Handb. f. biochem. Arb.-Methoden die Fibrinogenbestimmungsmethode von Wohlgemuth[2]). Obwohl uns, wie bereits erwähnt, die Arbeit erst nachträglich bekannt wurde und obwohl unsere Methode mit der von Wohlgemuth manche Ähnlichkeit aufweist, divergieren doch beide Arbeiten in gewissen Punkten derart, daß uns die Publikation unserer Methode gerechtfertigt erscheint.

Die Divergenzen seien hiermit in ihren wesentlichen Punkten kurz erwähnt:

1. Während Wohlgemuth die Gerinnung als Maßstab des Fibrinogengehaltes nimmt, glauben wir annehmen zu müssen, daß die bei der Fibrinbildung entstehenden Gerinnsel eher als Maßstab des Fibrinogengehaltes gelten können, da wir dadurch die entstandene Fibrinmenge direkt wahrnehmen.

2. Die Menge von nur 0,1 ccm Serum erwies sich nach unseren Versuchen als zu klein, um konstante Werte zu ergeben.

Wir konnten nämlich finden, daß mit 0,2 ccm Serum in einer Verdünnung von 1 : 3200 Plasma positiv war, während bei 0,1 ccm Serum die Reaktion erst bei 1 : 3000 ein positives Ergebnis lieferte.

3. Eine wesentliche Divergenz beider Methoden ist der Zeitpunkt, an dem die Resultate abgelesen werden. Während Wohlgemuth 24 Stunden als Reaktionsdauer angibt, mußten

---

[1]) J. Wohlgemuth, diese Zeitschr. 25, 79, 1910.

[2]) J. Wohlgemuth im Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 6.

wir, wie bereits erwähnt, die Reaktionszeit auf 5 Tage ansetzen. Als wesentlicher Grund hierfür mußten Beobachtungen gelten, die wir des öfteren bei der Auswertung unserer Methodik erheben konnten. So fanden wir, daß gewisse Plasmen trotz geringeren Fibrinogengehaltes in einem Zeitpunkte positiv waren, in dem Plasmen mit größerem Fibrinogengehalt noch negativ reagierten. Als Optimum der Reaktionszeit konnten wir empirisch 5 Tage feststellen.

Es ist dies somit einer der wesentlichen Unterschiede der beiden Methoden.

4. Wesentlich exaktere Resultate erhielten wir, wie bereits auseinandergesetzt, bei Verwendung von in arithmetischer Reihe absteigenden Konzentrationen, als Wohlgemuth mit seinen Verdünnungen in geometrischer Progression.

5. Diese Verfeinerungen finden auch darin ihren Ausdruck, daß wir bei Plasmen gesunder Menschen in einer Verdünnung positive Resultate erzielen, die 32 mal so stark, als die von Wohlgemuth angegebene, war.

Contraction und Starre des quergestreiften Muskels nach Untersuchungen mit vitalen Farbstoffen.

Von

Fritz Verzár (Budapest).

(Aus dem k. u. k. stab. bakt. Laboratorium Nr. XVIII in Debreczen.)

(*Eingegangen am 4. Mai 1918.*)

Im Laufe der letzten Jahre hat sich etwa das folgende Bild über jene Vorgänge entwickelt, die der Muskelcontraction und der Totenstarre zugrunde liegen: Als Folge des Reizes wird im Muskel irgendeine Substanz mit großem Energiegehalt gespalten. Durch diese Spaltung von Zucker oder einer komplizierteren Substanz, in der auch ein Kohlenhydratmolekül enthalten ist, entsteht Milchsäure. Letztere bewirkt Quellung der Muskelfibrillen und dadurch eine Verkürzung der Muskelfaser. Ist der Muskel genügend mit O_2 versehen, so wird die Milchsäure sogleich wieder entfernt, und zwar scheint es, daß sie nicht verbrannt, sondern durch einen mit Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung einhergehenden Prozeß zur Muttersubstanz zurückgebildet wird. Ist dagegen nicht genug O_2 vorhanden, z. B. bei dem aus dem Körper ausgeschnittenen, in Luft befindlichen Froschmuskel, so häuft sich sowohl in der Ruhe als auch besonders bei der Arbeit Milchsäure auf, und ebenso, wie diese bei der normalen Muskelcontraction die Verkürzung durch Quellung verursachen soll, so quillt und verkürzt sich unter ihrem Einfluß auch jetzt die Muskelfaser: die Totenstarre tritt ein[1]).

---

[1]) Siehe hierzu: Pauli, Über den Zusammenhang usw. Kolloid. Beihefte 8, 361; A. V. Hill, Die Wärmebildung des Muskels usw., Erg. d. Physiol. 1916; Verzár, Der Gaswechsel des Muskels, Erg. d. Physiol. 1916, 1 bis 101; und besonders v. Fürth, Probleme der physiol. Chemie 1, 135 bis 145 und 163 bis 166. Siehe dort auch die andere Literatur.

Schon Nysten hat die Starre für die letzte Contraction des Muskels gehalten. Freilich hat er beide Vorgänge auf Eiweißgerinnung zurückgeführt, während diese neue Lehre in der Quellung die physikalisch-chemische Ursache der Verkürzung sieht. Dieser zuerst von Engelmann eingeführte Faktor ist durch M. H. Fischer, Meigs und besonders Pauli sowie v. Fürth mit Lenk und Schwarz und andere, insbesondere auch in Verbindung mit den Untersuchungen von Fletcher und Hopkins zu großer Bedeutung gelangt. Während Engelmann annahm, daß die Quellung der Fibrillen durch Wärme zustande kommt, haben die neueren Autoren der Milchsäure jene Vermittlerrolle eingeräumt.

Insbesondere sind es die Arbeiten von Pauli, Fletcher und Hopkins sowie A. V. Hill, die ganz auf dem Gedanken aufgebaut sind, daß Arbeit und Starre im Grunde identische Vorgänge sind und daß in beiden der wesentliche Faktor die Milchsäure ist. So zitiert v. Fürth (l. c. S. 166) die Worte Paulis: „Unseres Erachtens besteht somit nur ein Unterschied des Grades zwischen der Contraction eines gereizten ausgeschnittenen Muskels in sauerstofffreiem Medium ...... und der Zusammenziehung der Totenstarre.“

Gegenüber diesen etwas einseitigen Ansichten hat aber v. Fürth, der „früher ein entschiedener Anhänger der Gerinnungstheorie gewesen“ ist, ausgeführt, daß zwar die Verkürzung bei der Starre ebenso wie bei der Contraction durch Quellung der Fibrillen durch die Milchsäure zustande kommt, daß aber andererseits bei der Starre auch eine Eiweißfällung eintritt, die aber entgegen seiner früheren Ansicht nicht zur Verkürzung, sondern zur Entquellung und damit gerade umgekehrt zur Lösung der Starre führt. v. Fürth bemerkt jedoch selbst, daß noch „genug der Widersprüche“ zu lösen sind.

In den wichtigen Versuchen von Fletcher und Hopkins wurde gezeigt, daß bei erschöpfender Arbeit im Froschmuskel 0,25 % Milchsäure entsteht, während sie im ruhenden normalen Muskel nur 0,015 % fanden. Bei Starre — gleichgültig, ob diese in der Ruhe, nach Arbeit, durch Wärme oder durch Chloroformdämpfe entstand — wird 0,4 bis 0,5 % Milchsäure gebildet. Hält man die Muskeln in reinem Sauerstoff, so verschwinden von der Arbeitsmilchsäure in 2 Stunden 30 %, in 10 Stunden 50 %. Läßt man nun abermals den Muskel arbeiten, so wird wieder Milchsäure gebildet, so daß der Endwert immer 0,25 % ist. Dies kann öfters wiederholt werden.

Es schien mir wünschenswert, einen Einblick in die Rolle der Milchsäure bei Contraction und Starre so zu erlangen, daß dem lebenden Tier ein Indicator injiziert werden sollte, der durch Farbenumschlag anzeigen sollte, wann Säure entsteht oder verschwindet.

Es ist seit E. du Bois-Reymond bekannt, daß, wenn man einen Muskel stark ermüdet und dann die Reaktion mit

Lackmuspapier prüft, derselbe stark sauer reagiert. Dasselbe ist auch bei der Starre der Fall. Schon die Oberfläche des Muskels, noch mehr aber sein Querschnitt rötet blaues Lackmuspapier. Entgegen manchen älteren Annahmen dürfte durch die obigen Arbeiten endgültig bewiesen sein, daß diese Säure Milchsäure ist und anderen Säuren keine wesentliche Rolle zukommt. Anfangs versuchte ich Lackmus in den Körper einzuführen und dessen Farbenänderung im Muskel bei der Arbeit zu beobachten. Jedoch ist Lackmus zu solchen Versuchen ungeeignet; ebenso auch die anderen, sonst üblichen Indicatoren. Es wurden deshalb Anilinfarbstoffe gewählt, deren Vitalfärbungsvermögen bekannt war, und zwar die folgenden 8 sauren und 8 basischen Farbstoffe[1]):

Saure Farbstoffe:	Basische Farbstoffe:
Säurefuchsin	Methylenblau
Lichtgrün	Methylgrün
Guineagrün B.	Fuchsin
Trypanrot	Krystallviolett
Ponceaurot R.	Neutralrot
Cyanol	Capriblau
Eriocyanin	Toluidenblau
Bordeaux R. extra	Thyonin

Bei allen 16 Farbstoffen wurde geprüft, wie sie sich im Muskel bei Arbeit und Starre verhalten. Ausführlicher besprochen sollen jedoch nur Versuche mit 6 Farbstoffen werden, weil die mit den anderen ausgeführten Versuche nichts Neues zur Frage brachten.

Säurefuchsin.

Der erste genauer untersuchte Farbstoff war Säurefuchsin. Es ist dies ein Anilinfarbstoff, der in saurer Lösung rot, in alkalischer farblos ist. Er ist leicht reduzierbar, so besonders auch durch Na_2SO_3.

Dreser[2]) hat bereits 1887 einen merkwürdigerweise wenig bekannten, auch mir erst nachträglich bekannt gewordenen, schönen Vorlesungs-

---

[1]) Diese Farbstoffe hat zu andersartigen Vitalfärbungen auch A. Rohde benutzt. (Arch. f. d. ges. Physiol. **168**, 433, 1917.)

[2]) Centralbl. f. Physiol. **1887**, 195. Ein Vorlesungsversuch betreffend die Säurebildung bei der Muskeltätigkeit.

versuch kurz mitgeteilt, den er zur Demonstration der Säurebildung bei Muskelarbeit empfahl. Er injizierte Fröschen im Verlauf von 12 Stunden mehreremal eine Pravazspritze 5%iger Säurefuchsinlösung. Dieselbe wird bald aufgesaugt. Wie Dreser sagt, wird das Säurefuchsin (S. F.) in den Geweben wegen deren Alkalität farblos. Tetanisiert man nun den einen Fuß zuerst vom Nerven aus und dann auch direkt, so rötet sich die ermüdete Seite zum Zeichen dafür, daß bei der Arbeit Säure gebildet wurde und das in der alkalischen Lösung farblose S. F. rötete.

Ich habe den Dreserschen Versuch in etwas anderer Form wiederholt. In die Bauchaorta eines getöteten Frosches (Unterschenkelpräparat) wurde eine Kanüle eingeführt und durch diese in physiol. Kochsalzlösung gelöstes, stark verdünntes S. F. injiziert. Bei dieser Ausführung des Versuches kann man, wenn man die Hinterfüße enthäutet hat, beobachten, daß die Muskulatur der Füße zuerst intensiv rot gefärbt wird, dann aber rasch, bereits nach 10 bis 15 Minuten, sehr deutlich entfärbt wird. Injiziert man wieder, so wird die Muskulatur abermals rot, entfärbt sich aber nach kurzer Zeit wieder. Das kann mehreremal wiederholt werden.

Dreser erklärte seine Beobachtung, daß das Säurefuchsin die ruhenden Muskeln nicht färbt, so, daß ihre schwach alkalische Reaktion das S. F. entfärbt. Jedoch geht aus dem soeben Gesagten hervor, daß nicht nur die Reaktion des Milieus hierbei eine Rolle spielt. Sonst würde die Entfärbung momentan und nicht erst nach und nach eintreten. Nimmt man konzentriertere S. F.-Lösung, so kann man eventuell auch eine Stunde lang das Fortschreiten der Entfärbung beobachten.

Zerschneidet man Muskeln fein und vermischt diesen Muskelbrei mit einer S. F.-Lösung, so kann man sehr deutlich beobachten, wie die Flüssigkeit nicht sogleich, sondern erst nach und nach entfärbt wird. Mit demselben Muskelbrei kann man sehr viel S. F. entfärben. Entfärbte S. F.-Lösung wird durch etwas H_2O_2 ebenso wie durch Säure wieder gerötet. Demnach ist die Ursache der Entfärbung des S. F. nicht nur die Alkalität der Gewebe, sondern im wesentlichen ihre reduzierende Kraft, und das S. F. fügt sich damit nur in die Reihe jener zahlreichen Farbstoffe, die vom lebenden Gewebe reduziert, d. h. in ihre Leukobase überführt werden. Das reduzierte S. F. wird durch Säure dann wieder gerötet. Ebenso läßt

sich S. F. durch $Na_2 SO_3$ entfärben und durch Säure wieder röten.

Demnach wird man Dresers Versuch so erklären müssen, daß der Muskel das S. F. reduziert und dieses reduzierte S. F. durch die bei der Arbeit entstehende Säure wieder gerötet wird.

Ich erwartete nun — jedenfalls mit vollem Recht —, daß der Muskel auch bei der Totenstarre, bei der ja schon das Lackmuspapier die starke Säurebildung anzeigt und bei der nach den Bestimmungen von Fletcher und Hopkins doppelt so viel Säure gebildet wird als bei Arbeit, das reduzierte S.F. auch gerötet wird. Merkwürdigerweise war das nicht der Fall, ja im Gegenteil, es trat noch eine starke Entfärbung schon bestehender Rötung ein.

Man kann diesen Versuch z. B. so ausführen, daß man in die Aorta eines Unterschenkelpräparates S. F.-Lösung injiziert, dann wartet, bis das Präparat sich entfärbt hat und nun die eine Seite, die mit einem Gewicht beschwert wurde, tetanisiert, bis vollständige Erschöpfung eintritt. Nach 15 bis 30 Minuten mit Ruhepausen unterbrochener Arbeit ist dieser Fuß erschöpft, und die Muskeln sind deutlich rot gefärbt. Bei Zimmertemperatur tritt nun im ermüdeten Muskel bekanntlich rasch, bereits nach 6 bis 8 Stunden, die Totenstarre ein, während sie im nicht ermüdeten Fuß erst nach 24 Stunden oder noch später folgt. Beschleunigen kann man die Totenstarre, wenn man das Muskelpräparat in den Thermostat bei 37° bringt. Dann ist im ermüdeten Muskel bereits nach 3 Stunden die Totenstarre eingetreten. Vergleicht man nun die Farbe des erstarrten Fußes, der vorher röter war, mit der des nicht starren, ausgeruhten, so sieht man, daß der starre nicht nur nicht röter, sondern noch viel heller ist als der andere. Die schwach-rosa Färbung, die auch in ruhenden Muskeln besteht, wenn sehr viel S. F. injiziert wurde, geht bei der Starre in eine schneeweiße Farbe über. Auch ruhende Muskeln, wenn sie endlich starr werden, röten sich trotz der starken Ansäuerung nicht, sondern werden noch stärker entfärbt. Demnach wird bei der Totenstarre im Gegensatz zur Muskelarbeit das reduzierte S.F. nicht gerötet, sondern im Gegenteil, es tritt noch stärkere Reduktion auf. Hieraus folgt vor allem, daß die bei der Starre ablaufenden Pro-

zesse nicht in allem identisch sind mit jenen der Contraction. Hier wurde eine Reaktion gefunden, die einen auffallenden Gegensatz zwischen beiden zeigt.

Was ist nun die Ursache für das Versagen der Farbenänderung des S. F. trotz Säurebildung in der Starre? Soweit ich sehen kann, wäre an verschiedene Möglichkeiten zu denken. So könnte man z. B. annehmen, daß bei der Starre im Muskel solche Veränderungen entstehen, daß das S. F. so verändert wird, eventuell kolloidale Zustandsänderungen eingeht, vielleicht ausgefällt wird, daß es nicht mehr reaktionsfähig ist. Die Leukobase des S. F. ist aber, wie mich verschiedene Versuche gelehrt haben, sonst recht widerstandsfähig und wird durch Säure ebenso in konzentrierter Salzlösung wie in Eiweißlösung oder Lösungen von Pepton usw. zurückgefärbt. Andererseits läßt sich zeigen, daß auch im starren Muskel das reduzierte S. F. in einer Form vorhanden ist, daß es sich röten kann. Benetzt man den Muskel mit H_2O_2, so tritt Rötung ein.

Nachdem wir nun weiter oben zeigten, daß die Entfärbung des S. F. im ruhenden Muskel durch Reduktion des Farbstoffes zustande kommt, lagen zur Erklärung noch zwei Möglichkeiten vor:

Sowohl bei der Arbeit als in der Starre wird der Muskel sauer. Entweder ist nun an der Rötung bei Arbeit nicht die Säure schuld, sondern dieselbe wird durch Abnahme der reduzierenden Wirkung des Muskels hervorgerufen, was auch zu einer Rückfärbung des reduzierten Farbstoffes führen muß, — oder aber, wenn die Ursache der Rötung bei der Arbeit tatsächlich die Säure ist, so muß bei der Starre eine besonders starke Zunahme der Reduktionskraft eintreten, die die Säurewirkung übertrifft und das Säurefuchsin entfärbt.

Nehmen wir den ersten Fall an, daß die Rötung bei Arbeit nicht durch Säure, sondern durch Abnahme der Reduktionskraft entsteht. Das hieße vielleicht[1]) ebensoviel, als daß bei der Contraction Oxydationen ablaufen. Nun hat aber sowohl **Fletcher** als **Hill** sehr deutlich gezeigt, daß der Froschmuskel, in Luft gehalten, seinen Stoffwechsel auch bei Arbeit anoxybiotisch (ohne Sauerstoffverbrauch) versieht. Nur in reinem

[1]) Siehe jedoch **Thunberg**, Skandin. Arch. f. Physiol. **35**, 163, 1917.

O_2 kann der ausgeschnittene Froschmuskel ebenso wie unter natürlichen Verhältnissen seinen Stoffwechsel oxybiotisch versehen. Ich habe mit S. F. injizierte Unterschenkelpräparate in reinem Sauerstoff in geschlossenem Glase gehalten und den einen Fuß erschöpft durch Tetanisieren. Auch unter diesen Verhältnissen rötete sich dieser Fuß, und wurde nun der andere Fuß in Luft tetanisiert, so zeigte sich zwischen beiden kein Unterschied. Auch der umgekehrte Versuch gelingt. Zuerst wurde der eine Schenkel in reinem Wasserstoff, dann der andere in Luft tetanisiert; beide röteten sich gleichmäßig. Aus diesen Versuchen scheint hervorzugehen, daß beim Zustandekommen der Rötung bei der Arbeit Oxydationsvorgänge keine Rolle spielen. Freilich ganz beweisend sind diese Versuche noch nicht, denn ein ausgeschnittener Froschmuskel kann selbst in reinem Sauerstoff nicht wie ein normaler betrachtet werden. Das zeigt schon die starke Anhäufung von Säure bei der Arbeit. Es werden aber später noch andere Gründe angeführt, aus denen hervorgeht, daß die Rötung bei der Arbeit sicherlich nur auf Säurewirkung und nicht auf eine Abnahme der Reduktionskraft zurückzuführen ist.

Dann bleibt aber zur Erklärung der starken Entfärbung bei der Starre, die trotz der Säuerung eintritt, nur noch die andere Erklärung: es muß eine starke Zunahme der Reduktionskraft bei der Starre entstehen, die das S. F. trotz der saueren Reaktion reduziert. Bei der Starre dürfte eine derartige Anhäufung von reduzierenden Substanzen auftreten, daß die Wirkung der Säure durch diese entgegengesetzte Wirkung übertroffen wird.

Eine weitere Frage ist aber dann: Was für reduzierende Körper sind es, die bei der Starre in so starkem Grade angehäuft werden? Über solche reduzierende Substanzen bei der Starre ist bisher nichts bekannt. Dagegen dürfte das Folgende die Erklärung geben. Färbt man Eier-Eiweiß oder Serum mit S. F. und läßt das Eiweiß nun in kochendem Wasser erstarren, so wird das S. F. vollständig entfärbt, es wird schneeweiß[1]. Bei Ausfällung von Eiweiß wird demnach S. F. redu-

---

[1] In anderem Zusammenhang ist auch Dreser aufgefallen, daß beim Aufkochen geröteter Muskeln die Farbe verschwindet.

ziert. Dabei handelt es sich nicht einfach um eine Verdeckung der roten Farbe durch das Weiß des gefällten Eiweißes, denn durch entsprechende Mengen organischer Säure usw. kann man wieder eine rote Farbe erlangen. Demnach bleibt nur die Wahl anzunehmen, daß im Muskel bei der Starre stark reduzierende, bisher unbekannte Substanzen entstehen (was höchst unwahrscheinlich ist), oder aber, daß bei der Starre das Muskeleiweiß ausgefällt wird und dadurch die Entfärbung des Säurefuchsins zustande kommt. Zwischen Muskelcontraction und Muskelstarre zeigt diese S. F.-Reaktion einen Unterschied an. Während viel dafür spricht, daß die Contraction eine Quellung der Muskelfibrillen durch Säure ist, spielt (also zum mindesten neben der Quellung) bei der Starre auch Eiweißfällung eine wesentliche Rolle.

Ich habe ferner zahlreiche Versuche auch mit anderen Starrearten ausgeführt. So wurden Muskeln auch ohne vorherige Arbeit bei Erwärmung auf 50° in Wärmestarre, ferner durch Aufbewahrung in Chloroformdämpfen in Chloroformstarre gebracht. v. Fürth nennt diese Starrearten gegenüber der Quellungsstarre Koagulationsstarre, weil dabei augenscheinlich Eiweiß ausgefällt wird. Aus Hopkins und Fletchers Arbeit wissen wir, daß gleichzeitig auch ebensoviel Milchsäure gebildet wird wie bei der gewöhnlichen Totenstarre, so daß es sich also in diesen Fällen wohl nur um beschleunigte Formen der Totenstarre handelt. Wie bei der Totenstarre, so wird auch hier der vorher durch S. F. schwach rosa oder durch gleichzeitige Arbeit auffallend rot gefärbte Muskel vollständig entfärbt, so daß er viel heller wird als der Parallelmuskel. Nur in den Sehnen und Fascien bleibt die rote Farbe bestehen.

Lichtgrün.

Diese Versuche mit Säurefuchsin haben noch zu keinem endgültigen Resultat bezüglich der Erklärung der Farbenumschläge bei Arbeit und Starre geführt. Das war erst möglich, als auch andere Farbstoffe untersucht waren. Unter den oben angeführten Farbstoffen fanden sich nur noch zwei, ebenfalls sauere Farbstoffe, die bei Arbeit eine Färbung des Muskels geben. Kein basischer Farbstoff gibt diese Reaktion. Das beweist auch, daß es tatsächlich die Säurenatur des Farbstoffes

ist, die bewirkt, daß bei Arbeit der Muskel durch S. F. gerötet wird.

Der eine dieser Farbstoffe ist Lichtgrün. In alkalischer Lösung ist er farblos. Säure ruft die grüne Farbe wieder hervor. Durch Na_2SO_3 wird auch Lichtgrün entfärbt. [Durch Säure kann aber hier die Farbe nicht zurückgegeben werden. Die Reduktion durch Na_2SO_3 zeigt auch sonst manche Verschiedenheit gegenüber der Reduktion durch die Gewebe. So wird z. B. Methylenblau durch die Gewebe leicht, durch Na_2SO_3 nicht reduziert und Fuchsin umgekehrt leicht reduziert durch Na_2SO_3, dagegen nicht durch die Gewebe.]

Die Versuche wurden in verschiedener Weise ausgeführt. Injiziert man Fröschen subcutan 1 bis 2 ccm 1 $^0/_0$ ige Lichtgrünlösung, so ist nach 10 bis 14 Stunden die Beinmuskulatur schwach hellgrün bis farblos. Injiziert man stärker verdünnte Lösung in die Bauchaorta, so kann man ebenfalls eine zunehmende Entfärbung der Muskeln durch Reduktion des Farbstoffes beobachten. Tetanisiert man nun ebenso wie in den S. F.-Versuchen das eine Bein bis zur Erschöpfung, so wird dieses deutlich grün. Hängt man nun die Hinterschenkel in den Thermostat, so tritt nach 3 Stunden die Starre im ermüdeten Muskel auf, während der nicht ermüdete noch nicht starr ist. Es ist nun ganz überraschend, wie schneeweiß der starre, vorher grünere Schenkel geworden ist.

Ebenso wird auch, wenn man bei ermüdeten oder nicht ermüdeten Muskeln die Starre bei Zimmertemperatur abwartet oder wenn man Wärme- oder Chloroformstarre eintreten läßt, der Muskel sehr deutlich entfärbt gegenüber dem nicht erstarrten Parallelmuskel.

Lichtgrün ist zur Demonstration dieser Farbenänderungen geeigneter als Säurefuchsin, weil seine Farbe viel mehr von der natürlichen Farbe der Muskeln absticht. Deshalb würde ich zur Demonstration der Säurebildung bei Arbeit, der Reduktionswirkung bei Starre und somit des Unterschiedes zwischen beiden Prozessen diesen Lichtgrünversuch empfehlen. Am besten ist, man injiziert subcutan 2 ccm 1 $^0/_0$ ige Lösung und untersucht nach 10 bis 12 Stunden oder man injiziert am Hinterschenkelpräparat in die Aorta bis zur deutlichen Grünfärbung. Nach eingetretener Entfärbung ($^1/_2$ Stunde) wird

das eine Bein belastet und bis zur Erschöpfung direkt und indirekt gereizt. Jetzt tritt grüne Farbe auf. Man hängt das Präparat in den Thermostat (geschützt vor Austrocknung). Nach 2 bis 3 Stunden tritt im ermüdeten Fuß Starre ein: das Bein ist schneeweiß.

Guineagrün B.

Damit die mit Säurefuchsin und Lichtgrün beschriebenen Farbenreaktionen eintreten, muß der Farbstoff einerseits sauer sein, andererseits muß er leicht reduzierbar sein, weil ja bereits die Entfärbung im ruhenden Körper, noch viel mehr jene bei der Starre dadurch zustande kommt, daß der Farbstoff reduziert wird. Zwischen den untersuchten saueren Farbstoffen ist außer Säurefuchsin und Lichtgrün nur noch Guineagrün B. durch Na_2SO_3 reduzierbar.

Tatsächlich gibt auch Guineagrün B diese Reaktionen. Nur hat es den Nachteil, daß bereits 1 ccm einer $1^0/_0$igen Lösung einen Frosch in wenigen Stunden tötet, es also recht giftig ist. Bei Injektion in die Aorta ließ sich jedoch nachweisen, daß auch dieses, zwar viel weniger deutlich, im arbeitenden Muskel grüne Färbung gibt und im starren vollständig entfärbt wird.

Methylenblau.

Die bisherigen Befunde mit den drei saueren Farbstoffen führten zu der Anschauung, daß zur Färbung bei Arbeit der Farbstoff reduzierbar und sauer und zur Entfärbung bei Starre reduzierbar sein muß. Basische Farbstoffe werden also keine Färbung bei der Arbeit geben. Dagegen wird ein durch die Gewebe gut reduzierbarer Farbstoff, auch wenn er basisch ist, Farbenänderung bei der Starre geben. Ein solcher basischer Farbstoff ist Methylenblau, von dem wir seit Ehrlichs Untersuchungen wissen, daß es im Gewebe reduziert wird. Thunberg[1]) hat sich vor kurzem mit dem genaueren Mechanismus dieser Reduktion befaßt und gezeigt, daß die Entfärbung des Methylenblaues nur bezüglich der Oxydation des H etwas aussagt und nichts über jene von C. Er führt die Fähigkeit der

---

[1]) l. c.

Gewebe, Methylenblau zu entfärben, auf die Wirkung eines Enzyms, „Hydrogenotransportase“ genannt, zurück[1]).

Injiziert man einem getöteten Frosch in die Bauchaorta eine verdünnte Methylenblaulösung, so färben sich die Hinterbeine blau, werden aber nach und nach heller bzw. grünlich. Der Farbstoff wird reduziert. Reizt man den einen Fuß, so bemerkt man keine Farbenänderung. Das beweist wieder, daß die Färbung bei Arbeit nicht durch eine Abnahme der Reduktionswirkung, sondern durch Säure zustande kommt und nur bei sauren Farbstoffen möglich ist.

Läßt man nun einen durch Methylenblau schwach gefärbten Muskel auf irgendeine angegebene Weise starr werden, so wird der Muskel hell bzw. grünlich, das Methylenblau wird nun noch stärker reduziert. Demnach läßt sich also auch mit basischen reduzierbaren Farbstoffen die Zunahme der Reduktion bei der Starre nachweisen.

Methylgrün.

Ebenso, vielleicht noch deutlicher, läßt sich dasselbe wie mit Methylenblau auch mit Methylgrün demonstrieren. Dieser basische Farbstoff wird leicht, im Gegensatz zum Methylenblau bereits durch Na_2SO_3 stark reduziert. Auch die ruhende lebende Muskulatur entfärbt ihn. Bei Arbeit tritt — entsprechend seiner basischen Natur — keine Färbung ein. Bei Starre wird dagegen die schwach grün gefärbte Muskulatur ganz weiß, der Farbstoff wird reduziert. Ein Nachteil des Methylgrüns für solche Versuche ist, daß es recht giftig ist und 1 bis 2 ccm einer 1%igen Lösung Frösche in 8 bis 12 Stunden tötet. Die Versuche wurden mit Injektion des Farbstoffes in die Aorta eines Hinterschenkelpräparates ausgeführt, wobei die Reizbarkeit der Muskeln nicht wesentlich leidet.

Cyanol.

Es wurde bisher gezeigt, daß s a u e r e r e d u z i e r b a r e Farbstoffe Färbung bei Arbeit und Entfärbung bei Starre —, andererseits b a s i s c h e r e d u z i e r b a r e Farbstoffe nur Entfärbung

---

[1]) Demgegenüber hat Heffter sie 1907 (Med. u. Naturw. Arch. 1, 81) auf Eiweißwirkung zurückgeführt.

bei Starre geben. Es sei nun zur Ergänzung des bisher Gesagten noch ein sauerer, nicht reduzierbarer Farbstoff, das Cyanol, erwähnt. Weder im Körper des lebenden Frosches bzw. bei Injektion in die Aorta des Hinterschenkelpräparates verschwindet seine Farbe, noch wird es durch Na_2SO_3 reduziert. Dagegen wird es in alkalischer Lösung entfärbt. Das zeigt wieder, daß die Alkalität der Gewebe nicht genügt, um die Entfärbung der saueren Farbstoffe zu bewirken, sondern daß eine Farbstoffreduktion eintreten muß. Nachdem das Cyanol nicht reduzierbar ist, tritt auch keine Entfärbung ein. Andererseits kann aus demselben Grunde keine Färbung bei Arbeit eintreten, weil eben kein reduzierter Farbstoff da ist, der durch Säure zurückgefärbt werden könnte. Da ferner der Farbstoff nicht reduzierbar ist, kann auch in der Starre keine Entfärbung eintreten, wenn für die Entfärbung der bisher erwähnten Farbstoffe bei der Starre tatsächlich eine Zunahme der Reduktionswirkung verantwortlich gemacht werden soll. Tatsächlich bleibt bei dem mit Cyanol blau gefärbten Muskel bei jeder Art der Starre die blaue Farbe bestehen. Das bekräftigt die Erklärung der Farbenänderung des Säurefuchsins und Lichtgrüns, die oben gegeben wurde.

Die übrigen 10 untersuchten Farbstoffe, die teils basisch, teils sauer sind, gehören in die gleiche Gruppe wie das Cyanol, sie sind nicht reduzierbar durch die Gewebe. Dementsprechend geben sie auch keine Farbenumschläge, weder bei der Arbeit, noch bei der Starre. Zum Teil sind sie, wie Thionin, Krystallviolett, Toluidenblau, Fuchsin auch sehr giftig und töten Frösche bereits bei subcutaner Injektion von 0,01 g rasch. Sie sind für diese Versuche wenig geeignet.

Fassen wir nun zusammen, was diese Beobachtungen bezüglich der Farbstoffwirkung aussagen:

Es wurden drei sauere Farbstoffe gefunden: das Säurefuchsin, Lichtgrün und Guineagrün B., die die gemeinsame Eigenschaft haben, daß sie vom Muskelgewebe in der Ruhe bereits reduziert werden, bei der Arbeit sich dagegen zurückfärben. Also wird bei Säurefuchsin der Muskel bei der Arbeit rot (Dreser), bei Lichtgrün deutlich grün (bei Guineagrün schwach grün). Bei der Totenstarre, Wärme- und Chloro-

formstarre werden diese Farbstoffe trotz der stark saueren Reaktion ganz entfärbt (reduziert).

Ferner wurden zwei basische Farbstoffe, das Methylenblau und das Methylgrün, erwähnt. Unter allen untersuchten basischen Farbstoffen werden nur diese vom Muskelgewebe reduziert. Sie geben bei der Arbeit keinen Farbenumschlag, weil sie basisch sind und die gebildete Säure ohne Einfluß auf sie ist. Dagegen werden sie bei jeder Art von Muskelstarre entfärbt, was auch dafür spricht, daß hierbei Reduktionsprozesse eine Rolle spielen.

Endlich wurde ein sauerer Farbstoff, das Cyanol, erwähnt, das nicht reduzierbar ist und deshalb trotz seiner saueren Natur bei der Arbeit keine Färbung geben kann, aber auch in der Starre nicht entfärbt wird. Dasselbe gilt für alle anderen geprüften Farbstoffe.

Während die ersten drei Farbstoffe zeigen, daß zur Färbung bei Arbeit sauere Farbstoffe nötig sind, zeigt andererseits die dritte Gruppe, daß die Farbstoffe auch reduzierbar sein müssen. Aus den Versuchen mit der zweiten und dritten Gruppe geht ferner hervor, daß nur reduzierbare Farbstoffe in der Starre entfärbt werden. Man wird aus alledem folgern müssen, daß die Ursache der Farbenänderung bei der Arbeit die Säurebildung ist, jene für die Entfärbung bei Starre dagegen das Auftreten von gewissen — noch näher zu besprechenden — Reduktionsprozessen.

Bezüglich der Schlüsse, die man aus diesen Farbenreaktionen auf die Vorgänge im Muskel ziehen darf, kann mit der nötigen Vorsicht wohl das folgende gesagt werden.

Es scheint aus diesen Farbenreaktionen hervorzugehen, daß Muskelarbeit und Totenstarre durchaus nicht wesensgleiche Prozesse sind. Beide Prozesse gleichen sich insofern, als Milchsäure angehäuft wird; nach den Farbenreaktionen tritt aber bei der Starre außerdem noch eine starke Reduktionswirkung auf. Es spricht vieles dafür, daß die Muskelcontraction eine Quellung durch Milchsäure ist[1]), dann aber scheint bei der Muskelstarre mit oder ohne Quellung noch etwas anderes zu geschehen.

[1]) Allerdings hat neuerdings Wacker (Berl. klin. Wochenschr. 7, 1917 usw.) eine ganz andere Theorie entwickelt.

Die wesentlichste Frage ist aber dann, was die Ursache für die Entfärbung des Säurefuchsins und Lichtgrüns (usw.) in dem totenstarren Muskel ist. Ich habe ganz allgemein von einer Zunahme von Reduktionsprozessen gesprochen. Richtiger wäre vielleicht, nur von Entfärbung zu sprechen, jedoch scheint diese Entfärbung nur auf Reduktion des Farbstoffes zurückführbar zu sein. Dafür sprechen mancherlei oben erwähnte Gründe. Warum nimmt im Muskel aber die Reduktionswirkung bei der Starre zu? Von einer Anhäufung stark reduzierender Körper bei der Totenstarre ist nichts bekannt. Auch ist die Ursache für die Entfärbung der erwähnten Farbstoffe durchaus nicht darin zu suchen, daß die in der Starre bekanntlich weißere Farbe der Muskeln die Farbe des Farbstoffes verdeckt. Daß dem nicht so ist, zeigen Versuche mit Cyanol oder anderen nicht reduzierbaren Farbstoffen. Ist der Muskel mit diesen gefärbt, so wird er in der Starre nicht entfärbt.

Nun habe ich erwähnt, daß, wenn Eiweiß ausgefällt wird, Säurefuchsin entfärbt (reduziert) wird. Dasselbe ist der Fall mit allen leicht reduzierbaren Farbstoffen, mit Lichtgrün, Guineagrün, (Methylenblau) und Methylgrün. Macht man von diesen Farbstoffen eine verdünnte Lösung in Eiereiweiß oder in Serum, teilt diese Lösung in zwei Eprouvetten und fällt das Eiweiß in der einen durch Eintauchen in siedendes Wasser, so sieht man, daß hierbei der Farbstoff schneeweiß entfärbt wird. Macht man den gleichen Versuch mit einem nicht reduzierbaren Farbstoff, z. B. Cyanol oder Trypanrot, so wird durch die Fällung des Eiweißes zwar die Färbung bzw. die Durchsichtigkeit der Lösung etwas geändert, aber der Farbstoff wird im Gegensatz zu den vorigen nicht entfärbt. Demnach werden leicht reduzierbare Farbstoffe entfärbt, wenn Eiweiß ausgefällt wird und zwar gerade jene Farbstoffe, die auch bei der Totenstarre farblos werden.

Es liegt deshalb am nächsten, die Erklärung für die Entfärbung der Farbstoffe bei der Starre darin zu suchen, daß bei der Starre im Gegensatz zur Muskelarbeit das Muskeleiweiß ausgefällt wird. Bis nicht durch den Nachweis irgendwelcher stark reduzierender Körper im starren Muskel eine andere Erklärung gegeben wird, scheint mir das der einzig mögliche Schluß zu sein.

Dabei darf man natürlich nicht vergessen, daß auch Milchsäure angehäuft wird und durch diese die Fibrillen jedenfalls quellen werden, daß also auch die Verkürzung in der Starre ein Quellungsprozeß sein kann, so wie es die eingangs erwähnten Autoren annahmen. Die Ansicht v. Fürths, daß bei der Starre auch eine Eiweißfällung eintritt, deckt durchaus das, was hier beobachtet wurde, wenn auch aus meinen Versuchen nichts darüber ausgesagt werden kann, welche Rolle dem Quellungsprozeß und welche der Eiweißfällung zukommen. Beide scheinen enge zusammenzuhängen und auch zeitlich ineinanderzugreifen, worüber vielleicht später mehr wird mitgeteilt werden können.

Somit führen also diese Versuche zu der Ansicht, daß im Gegensatz zur Muskelarbeit bei der Totenstarre unter anderem auch eine Eiweißfällung eintritt und demnach Contraction und Starre nicht identische Prozesse sind.

Untersuchungen über Säurebildung bei Pilzen und Hefen. I.

Von

Friedrich Boas und Hans Leberle.

(Mitteilung der Akademie Weihenstephan.)

(Eingegangen am 14. Mai 1918.)

Mit 2 Kurven.

I.

Über die Bildung von Säure durch Pilze und Hefen liegen zahlreiche Angaben vor[1]), ohne daß dieses wichtige Gebiet des pflanzlichen Stoffwechsels auch nur einigermaßen geklärt wäre. Das liegt besonders in folgenden Hauptpunkten begründet:

1. Fast alle Säurewerte sind nur titrimetrisch gewonnen, vielfach nur mit Anwendung eines einzigen Indicators. Aber selbst bei Benützung mehrerer Indicatoren ist der Einblick in den Säurehaushalt nur gering, weil meist die Dissoziation der in der Nährlösung vorhandenen Säure überhaupt nicht und die Säure auch nicht immer bekannt ist. So bleibt eine der wichtigsten Eigenschaften der Säuren im Haushalte der Organismen unbekannt, nämlich die Konzentration der Wasserstoffionen während des Wachstums und der sonstigen physiologischen Vorgänge; und gerade die Wasserstoffionen sind physiologisch äußerst wirksam.

2. Meist werden zu physiologischen Versuchen über Pilze, Hefen und andere Organismen recht kompliziert zusammengesetzte Nährlösungen, wie Bierwürze, Molken, Most oder Fleischbrühe verwendet. Die zahlreichen Kolloide und Stickstoffverbindungen dieser Nährlösungen gestatten aber so verschiedenartige Nebenreaktionen, daß der Einblick in den Säurestoff-

---

[1]) Vgl. Lafar, Handbuch der techn. Mykologie 4. Ferner hinsichtlich Aspergillus: Wehmer, Bot. Ztg. 49, 1891.

wechsel sehr erschwert wird. Dies ist aber noch deswegen besonders zu betonen, weil ja jede Würze oder Bouillon von Fall zu Fall anders zusammengesetzt ist. Um nun einigermaßen mit Aussicht auf Erfolg zu arbeiten, ist es unerläßlich, mit einfachst zusammengesetzten Nährlösungen zu arbeiten. Solche Lösungen erleichtern die Arbeit und gestatten in vielen Fällen, einen Teil der chemischen Vorgänge theoretisch zu berechnen. Andererseits erhält man einwandfreie Werte. Aus diesem Grunde werden in der vorliegenden Arbeit nur ganz einfach zusammengesetzte Nährlösungen bei der Ermittelung der im Verlaufe der Stoffwechselvorgänge gebildeten aktuellen Säuremengen angewendet.

Im Gegensatze zu zahlreichen titrimetrischen Bestimmungen der potentiellen Säure liegen Messungen der von Organismen im Verlaufe ihres Stoffwechsels erzeugten aktuellen Säure, also der $[H^{\cdot}]$, uns in sehr geringer Anzahl und ohne jede eigentliche systematische Absicht vor. H. Schjerning[1]) hat in Würze als Nährlösung mit mehreren Hefen gearbeitet und die $H^{\cdot}$-Konzentration bestimmt. Er fand, daß niemals eine höhere Säuremenge gebildet wird, als sie einem $p_{H^{\cdot}} = 4{,}2$ entspricht und daß allmählich die Acidität wieder abnimmt, $p_{H^{\cdot}}$ also steigt. Ferner geben L. Michaelis und F. Marcora[2]) für Bacillus coli an, daß in Milchzuckerbouillon unabhängig vom Milchzuckergehalt und der anfänglichen Alkalinität der Nährlösung die Milchsäurebildung bis zu einer $[H^{\cdot}]$ von $1{,}10^{-5} = p_{H^{\cdot}} = 5$ fortschreitet und sich damit einem für den Organismus tödlichen (maximalen) Säuregrenzwert bedenklich nähert.

In allerjüngster Zeit hat W. van Dam[3]) mit Milchsäurebakterien Säurebestimmungen ausgeführt, die zum Teil darauf hinweisen, daß ebenfalls eine maximale subletale Säuremenge produziert wird. Im Gegensatz zu diesen Angaben stellt sich H. Lüers[4]), der in der bei Versuchen mit Hefe erzielten $H^{\cdot}$-Konzentration ein Säureoptimum sehen

[1]) H. Schjerning, Compt. rend. Carlsberg **9**, 367 ff., 1913.

[2]) L. Michaelis und F. Marcora, Zeitschr. f. Immunitätsforschung **14**, 170, 1912, und L. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration, Berlin 1914.

[3]) W. van Dam, diese Zeitschr. 87, 107 ff., 1918.

[4]) L. Hüers, Zeitschr. f. d. ges. Brauwesen **37**, 79 ff., 1914.

möchte. Lüers führte seine Messungen in „Zuckerlösungen“ mit und ohne Stickstoffquelle (Ammonsulfat) aus und fand bei großer Hefengabe (5 g auf einen Liter), also unter Ausschluß des Wachstums, eine H˙-Konzentration von $1{,}86 \cdot 10^{-3} = p_{H}$ 2,73. Die Hefe bildet im vorliegenden Falle auffallend viel Säure.

In dieser H˙-Konzentration sieht Lüers einen für Hefe optimalen und charakteristischen Wert. K. G. Dernby[1]) und Euler und Lindner[2]) haben diese Auffassung ohne weiteres übernommen. Aus den folgenden Untersuchungen ergibt sich, daß ein p_{H} 2,70 für Hefe keinen optimalen, noch weniger einen charakteristischen Wert darstellt. Es dürfte sich lediglich um einen ganz extremen Spezialfall handeln. Auch Hägglund[3]) hat die Lüersche Zahl, wie die bereits genannten Autoren als bezeichnend für Hefe erwähnt. Die Unhaltbarkeit dieser Auffassung ergibt sich aus den folgenden Angaben. Es liegt demnach keine systematische Untersuchung über die Bildung aktueller Säure bei Pilzen und Hefe vor. Dies ist um so auffallender, als die H˙-Konzentration in den Nährlösungen unter Umständen sehr tief in den Stoffwechsel und die morphologischen Verhältnisse der Organismen eingreift, ja den Stoffwechsel in ganz andere Bahnen leiten kann, wie Boas[4]) in mehreren Arbeiten nachzuweisen versuchte. Es ist ferner aus älteren Versuchen von Wehmer[5]) bekannt, daß die Säurebildung teilweise bis zur regelrechten Säureselbstvergiftung führen kann, was von stark säuernden Bakterien ja auch längst bekannt ist. Doch ist, wie schon erwähnt, eine systematische Untersuchung dieses wichtigen Gebietes noch nirgends erfolgt. Daher soll in dieser und in weiteren folgenden Arbeiten die ganze Säurefrage eingehend dargestellt werden.

II.

Die vorliegende Arbeit sucht besonders folgende Fragen zu beantworten:

---

[1]) K. G. Dernby, diese Zeitschr. **81**, 108, 1917.

[2]) Euler und Lindner, Chemie der Hefe und der alkoholischen Gärung, S. 290. Leipzig 1915.

[3]) E. Hägglund, Hefe und Gärung in ihrer Abhängigkeit von Wasserstoff- und Hydroxylionen. Stuttgart 1914.

[4]) F. Boas, diese Zeitschr. **78**, 308ff., 1916; **81**, 80ff., 1917; **86**, 111ff., 1918.

[5]) C. Wehmer, Ber. d. Deutsch. bot. Ges. **31**, 257ff., 1913.

1. Von welchen Bedingungen ist die im Stoffwechsel der Pilze und Hefen entstehende H˙-Konzentration abhängig?

2. Können die verschiedenen Versuchsorganismen sich eine bestimmte (optimale und spezifische) H˙-Konzentration schaffen?

3. Bleibt die einmal erreichte H˙-Konzentration konstant, oder geht sie (unter dem Einfluß der Proteolyse und anderer Vorgänge) wieder zurück?

Zur Beantwortung dieser Fragen ist es zweckmäßig, sich klar zu machen, woher die Säurebildung im Stoffwechsel kommt. Diese Frage wird in der folgenden Übersicht schematisch erörtert. Die Säurebildung läßt sich nämlich in folgende drei Gruppen zurückführen:

1. Säurebildung beruht ausschließlich auf dem Abbau der Stickstoffquelle, wenn die hierbei entstehende Säure die Bildung der sonst auch aus dem Kohlenstoffverbrauch entstehenden Säure unterdrückt. Z. B. unterdrückt Salz- oder Schwefelsäure, die aus Ammonsalzen frei wird, bei Aspergillus niger die Bildung von Oxalsäure.

2. Säurebildung entsteht in der Hauptsache aus der Verarbeitung der Kohlenstoffquelle, z. B. die Oxalsäurebildung bei Aspergillus niger oder Essigsäurebildung bei Essigbakterien, und wenn z. B. ferner die Stickstoffquelle nicht über den Weg der Säurebildung abgebaut wird.

3. Säurebildung entsteht gleichzeitig aus der Kohlen- und Stickstoffquelle, z. B. bei Aspergillus niger usw. bei Ernährung mit weinsaurem Ammon.

Unter Berücksichtigung dieser Übersicht lassen sich demnach die eingangs gestellten Fragen im allgemeinen ohne weiteres dahin beantworten, daß die H˙-Konzentration bei einer großen Anzahl von Ernährungsversuchen bei gleicher Kohlenstoffquelle ausschließlich von den aus dem Abbau der Stickstoffquelle entstehenden Stoffwechselabfällen bedingt ist. Dies tritt scharf in die Erscheinung, wenn Ammonsalze starker Mineralsäuren wie Chlorammon oder Ammonsulfat als Stickstoffquelle verwendet werden. Dann wird die ganze Säure nur von den frei werdenden Mineralsäuren gebildet, und dann treten häufig bemerkenswerte Änderungen im Stoffwechsel auf, wie aus den Arbeiten von Boas[1]) hervor-

[1]) F. Boas, diese Zeitschr. 78, 308ff., 1916; 81, 80ff., 1917; 86, 111ff., 1918.

geht. Bei der starken Dissoziation dieser Säuren ist dann zu erwarten, daß von der Schaffung eines Optimums durch den Pilz keine Rede sein kann, es müßte denn sein, daß auf irgendwelche Weise die Dissoziation zurückgedrängt oder die Säurewirkung sonstwie paralysiert wird. Das tritt aber erfahrungsgemäß nicht ein. Ferner ist ja seit Malfitano[1]) bekannt (allerdings nicht genügend beachtet), daß mit dem Altern der Kultur Auflösung des Eiweißes usw. (Proteolyse) eintritt und damit Abnahme der Acidität. Es muß also die gebildete Säure schon aus diesem Grunde wieder abnehmen. Auf diese dem Physiologen eigentlich bekannten allgemeinen Vorgänge muß ebenfalls hingewiesen werden, weil die Angaben von Michaelis und Marcora sich vorerst nicht in das eben dargelegte Schema einfügen lassen und weil Lüers aus den Maximumzahlen von Michaelis und Marcora ein Optimum herauszulesen versucht hat. Ebenso aber suchte er auch, wie schon erwähnt, seinen Säuregrenzwert für Hefe von p_H 2,70 in dem Sinne eines Optimums zu deuten, wie der folgende Passus aus seiner Arbeit anzeigt.

„Man kann vielleicht annehmen, daß die Enzyme zu ihrer optimalen Wirksamkeit solcher saurer Reaktion bedürfen, oder daß die Hefe als Abwehrstoff gegen die Konkurrenten sich der Säure bedient.“

Es ist schon eingangs erwähnt, daß es sich bei der großen Hefengabe von 5 g nur um Gärung ohne Wachstum handeln kann, daß also hier ein Spezialfall vorliegt, der nicht verallgemeinert werden darf.

Es ist also zu erwarten, daß bei gleicher Kohlenstoffquelle die $H^{\cdot}$-Konzentration der Nährlösung in vielen Fällen von der Art der Stickstoffquelle abhängt, daß sie demnach keinem generellen Optimum zustreben kann und daß sie nach einer bestimmten Dauer des Anstieges nach Erreichung eines (ganz von den gegebenen Bedingungen abhängigen) Maximums wieder abnimmt. Diese Annahme werden wir für Hefe und Aspergillus fumigatus bestätigt finden.

---

[1]) G. Malfitano, Annales de l'Inst. Pasteur **14**, 60, 1900.

III.

In der vorliegenden Arbeit werden die Versuche mit Aspergillus fumigatus und Unterhefe Weihenstephan (Reinzuchthefe) dargelegt. Als Kulturflüssigkeit diente stets eine möglichst einfache Nährlösung. Die bei allen Versuchen mit Aspergillus fumigatus angewandte Lösung hatte folgende Zusammensetzung:

5 % Dextrose (Merck, reinst, wasserfrei),
0,1 % $MgSO_4$,
0,25 % KH_2PO_4,
0,5 % Stickstoffquelle (Chlorammon, Harnstoff, Alanin, Pepton usw.).

Mit Absicht wurde von der Darbietung äquivalenter Stickstoffmengen abgesehen, da dadurch eben wieder Konzentrationsdifferenzen eingeführt worden wären. Ausschlaggebend war, eine für die Verarbeitung von 5 % Dextrose genügende Stickstoffmenge zu geben. Dieser Anforderung genügen 0,5 % völlig, wie z. B. aus Brenners[1]) Arbeit über Aspergillus niger hervorgeht. Bei den Versuchen mit Hefe traten einige kleine Änderungen in der Zusammensetzung der Nährlösung ein, die in jedem Fall eigens angegeben sind.

Geimpft wurde bei den Versuchen mit Aspergillus fumigatus mit dem Platindraht. Dadurch wird das bei Impfung mit Konidienaufschlämmungen sonst stets eintretende lästige Unterwasserwachstum vermieden, andererseits kommt aber dadurch eine gewisse Ungleichheit der Impfmenge in den Versuch herein[2]); damit muß man sich eben abfinden. Zudem sind auch die Versuchsgefäße (100 ccm Erlenmeyerkolben) nie völlig gleich groß, so daß also immer mit einer geringen Schwankung der Versuchsergebnisse gerechnet werden muß. Das hindert aber nicht, daß trotzdem, von kleinen Unebenheiten abgesehen, die Hauptergebnisse scharf hervortreten. Soviel, um auf die stets auftretenden kleinen Schwankungen der Versuchsergebnisse hinzuweisen und sie in ihrer Wirkung zu würdigen. Die Temperatur betrug bei den Aspergillusversuchen 32°; angewendet wurden 50 ccm einer einmal im strömenden Dampf sterilisierten Nährlösung.

[1]) W. Brenner, Centralbl. f. Bakt. 40, II, 555, 1914.
[2]) Die übrigens nur eine sehr geringe Rolle spielt.

Bei den Versuchen mit Reinhefe wurde ebenfalls $5\,^0/_0$ Dextroselösung in Mengen von 130 ccm in 300 ccm Erlenmeyerkolben verwendet, also bei sehr großer Oberfläche. Die Impfmenge ($^1/_2$ ccm einer Hefeaufschlämmung in sterilem Wasser) betrug 2 bis 3 Millionen Zellen. Durch die Schwankung der Einsaat ist natürlich auch eine gewisse Unebenheit der Ergebnisse bedingt, die aber das Gesamtresultat nicht nennenswert stört.

Die Messung der [H˙] wurde stets elektrometrisch bestimmt, nur in einzelnen Fällen wurden auch colorimetrische Bestimmungen ausgeführt, falls aus irgendwelchen Gründen eine Kontrolle der Messungen erwünscht war. Bei den Versuchen mit Hefe mußten die Nährlösungen durch Erwärmen auf 40°, Schütteln und Filtrieren entkohlensäuert werden, die unten gegebenen Werte können damit nicht ohne weiteres als die absoluten Säurezahlen betrachtet werden. Hierüber sollen spätere Messungen noch Aufschluß geben. Im Anschluß an Sörensens[1]) einfache Schreibweise werden hier sämtliche H˙-Konzentrationen als deren Logarithmus, also als $p_{H^\cdot}$ bezeichnet. Alle Zahlen gelten für die gesättigte Kalomelektrode und bei einer Temperatur von 18°.

IV.

Zuerst seien die Versuche mit Aspergillus fumigatus erwähnt, da hier die einzelnen Reihen scharf charakterisierte Resultate ergeben. Auf Grund dieser Ergebnisse wird es dann später leichter, auch bei den Versuchen mit Hefe die analogen Erscheinungen wieder zu erkennen, obwohl sie bei Hefe weniger ausgesprochen hervortreten. Bei Verwendung von a) Chlorammon als Stickstoffquelle tritt in der Nährlösung nur freie Salzsäure auf mit all den Erscheinungen der Wirkung hoher H˙-Konzentration, nämlich Bildung löslicher Stärke und Schwächung der Konidienbildung[2]). Der Verlauf der Säurebildung wird durch die zwei folgenden Protokolle erläutert. Ausgangsacidität in beiden Fällen $p_{H^\cdot}$ 4,10.

Versuch 15.

Versuchsbeginn 13. III. Stickstoffquelle: Chlorammon.

Potentielle Säure ccm $^n/_{10}$-NaOH	Datum	$p_{H^\cdot}$
1,15 ccm	15. III.	2,44
2,35 „	16. III.	2,18
5,40 „	18. III.	1,77

[1]) S. P. L. Sörensen, Erg. der Physiol. **12**, 393ff., 1912.
[2]) Vgl. Boas[7]) (siehe S. 81), diese Zeitschr. **86**, 110ff., 1918.

Versuch abgebrochen.
Indicator: Methylorange.
Verwendet zur Titration 10 ccm Nährlösung.

Versuch 17.

Versuchsbeginn 14. IV. Stickstoffquelle: Chlorammon.

Potentielle Säure ccm $^n/_{10}$-NaOH	Datum	$p_{H^{\cdot}}$
2,30 ccm	16. IV.	1,91
3,40 „	17. IV.	1,84 {lösl. Stärke in der Nährlösung
7,00 „	18. IV.	**1,56**
6,80 „	19. IV.	1,58
4,20 „	22. IV.	1,71
4,00 „	30. IV.	1,80

Aus beiden Übersichten ist klar zu erkennen, daß die $H^{\cdot}$-Konzentration einen sehr großen Wert, nämlich $p_{H^{\cdot}} = 1{,}56$ erreicht; daß ist eine Acidität, die Aspergillus fumigatus unter natürlichen Bedingungen nie antreffen dürfte. Außerdem ist die große Differenz zwischen den Werten der aktuellen und potentiellen Säure bemerkenswert, indem erste ca. $^n/_{60}$-Salzsäure, letztere aber $^n/_{13}$-Säure entspricht. Ferner ist hier die Quelle der $[H^{\cdot}]$ eindeutig in der gebildeten Salzsäure erkannt.

Aus Versuch 17 ist deutlich 1. das erreichte Säuremaximum mit $p_{H^{\cdot}} = 1{,}56$ und 2. die sofort nach Erreichung des Säuremaximums einsetzende Abnahme der aktuellen Säure zu erkennen. Die Abnahme der Säure ist zwar nur gering, aber immerhin deutlich. Diese Erscheinung werden wir überall wieder erkennen. Die Säureabnahme beruht auf Abbau des Körpereiweißes usw. Die vorhandene Säure ist einzig hier Salzsäure.

Zum Vergleich betrachten wir nun zwei Versuche mit demselben Pilze; als Stickstoffquelle kam zur Verwendung a) Alanin und b) Harnstoff reinst. Die Resultate gehen sehr stark auseinander, wie die folgende Übersicht zeigt. Ausgangs-$p_{H^{\cdot}}$ 5,70!

Versuch 16.

Versuchsbeginn 13. III. Stickstoffquelle: Alanin.

$p_{H^{\cdot}}$ am 15. III.	4,03
„ „ 16. III.	**3,50**
„ „ 18. III.	4,84
„ „ 19. III.	4,03[1])

[1]) Das neuerliche starke Ansteigen der Acidität dürfte einzig durch Auskeimen der abgefallenen Konidien bedingt sein; solche Erscheinungen treten öfters auf und wirken dann störend.

Versuch 18.

Versuchsbeginn 14. IV. Harnstoff reinst.

		Erntegewicht
p_H am 16. IV.	5,43	0,254 g
„ „ 17. IV.	5,47	0,354 g
„ „ 18. IV.	5,29	0,372 g
„ „ 19. IV.	5,99	0,564 g
„ „ 22. IV.	5,80	0,800 g
„ „ 30. IV.	6,33	—

Es ist bemerkenswert, daß bei Verwendung von Alanin ein p_H von 3,50 als größter Säurewert erreicht wird, und daß dann die übliche Abnahme der Säure wieder eintritt, was ja ganz natürlich ist. Unter denselben Bedingungen erreicht Aspergillus fumigatus bei Verwendung von Harnstoff nur ein p_H von 5,29, dabei ist die Möglichkeit zu erwägen, daß eventuell durch Desamidierung von Harnstoff die gebildete Säure neutralisiert wird. Hervorgehoben sei, daß nach 15tägiger Versuchsdauer die Acidität der Nährlösung mit p_H 6,33 geringer ist als die Ausgangsacidität mit p_H 5,70. Dabei findet, wie die Erntegewichte zeigen, andauernd Wachstum statt! Doch soll auf diese Erscheinung hier nicht eingegangen werden.

Zum weiteren Vergleiche seien 2 Versuche mit Harnstoff angeführt, die zur Erzielung einer bestimmten Ausgangsacidität mit Ammoniumcarbonat versetzt war. In diesen beiden Fällen tritt in der Nährlösung eine Umsetzung zwischen Ammoniumcarbonat und primärem Phosphat ein, so daß bei Beginn des Versuches der Pilz zwei Stickstoffquellen vor sich hat, nämlich Harnstoff und Kaliumammonphosphat. Es ist nun zu erwarten, daß der Pilz bestimmt Ammonsalz angreift neben Harnstoff. Es muß demnach die $H^{\cdot}$-Konzentration zum Teil durch freiwerdende Phosphorsäure bedingt werden, mit dieser Möglichkeit muß gerechnet werden, und die erhaltenen Zahlen können in diesem Sinne erklärt werden, um so mehr als die Erntegewichte in den beiden Fällen nur wenig differierten gegenüber den bei Verwendung von reinem Harnstoff (Versuch 18) erhaltenen. Die gemessenen Zahlen lauten:

Versuch 14.

Versuchsbeginn 13. III. Stickstoffquelle: Harnstoff (+ wenig Ammoncarbonat).

Ausgangs-p_H	6,58
p_H am 15. III.	6,52
„ „ 16. III.	5,82
„ „ 18. III.	5,09

Versuch 19.

Versuchsbeginn 14. IV. Stickstoffquelle: Harnstoff (+ reichlich Ammoncarbonat).

		Erntegewichte
Ausgangs-p_H	8,00	—
p_H am 16. IV.	6,27	0,335 g
" " 17. IV.	5,76	0,461 g
" " 18. IV.	6,28	0,389 g
" " 19. IV.	6,00	0,403 g
" " 22. IV.	5,80	0,800 g
" " 30. IV.	7,08	—

In den Versuchen 14, 18 und 19 ist die Konidienbildung gering, es sind also physiologische Störungen der normalen Entwicklung vorhanden. Ob diese Erscheinung auf der an sich ziemlich geringen aktuellen Acidität beruht oder auf anderen Ursachen (Kohlenstoffquelle), ist nicht klar und soll hier auch nicht erörtert werden, doch muß die Tatsache wenigstens erwähnt werden. In den Harnstoffversuchen schwankt der Wert der aktuellen Säure zwischen p_H 5,09 bis 5,76; eine immerhin beträchtliche Schwankung. Wie weit hier durch Harnstoffspaltung eine Neutralisation der gebildeten Säure und damit eine Verringerung der aktuellen Säurewerte hervorgerufen wird, wurde leider nicht verfolgt. Die Abnahme der aktuellen Acidität nach Erreichung eines Maximums ist in den Versuchen 18 und 19 sehr deutlich; sie sinkt sogar im Versuche 18 wesentlich unter den Ausgangspunkt herunter; auch im Versuch 19 ist die Säureabnahme sehr stark zu erkennen, deutlicher als in allen anderen Versuchen; auch bei den folgenden Versuchen mit Hefe ist die Abnahme in keinem Falle mehr so deutlich wie in den beiden Versuchen 18 und 19.

Die Ergebnisse der Kulturen mit Aspergillus fumigatus sind in der folgenden Kurve I zum Teile dargestellt. Die

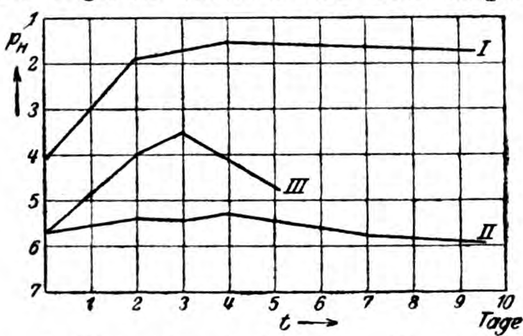


Fig. 1. Kurve I: NH_4Cl. Versuch 17. Kurve III: Alanin. Versuch 16. Kurve II: Harnstoff. Versuch 18.

Kurven sind ohne weiteres verständlich und bedürfen keiner Erläuterung mehr. Der Einfluß der Stickstoffquelle auf die Größe der $H^{\cdot}$-Konzentration kommt sehr scharf zum Ausdruck.

Aus den mitgeteilten Zahlen ergibt sich, daß Aspergillus fumigatus je nach der Stickstoffquelle und der Ausgangsacidität eine $H^{\cdot}$-Konzentration erreichen kann von

p_H 1,50 bei Verwendung von Chlorammon,
„ 3,50 „ „ „ Alanin,
„ 5,29 „ „ „ Harnstoff (Kahlbaum),
„ 5,09 „ „ „ Harnstoff und wenig Ammoncarbonat,
„ 5,76 „ „ „ Harnstoff und reichlich Ammoncarbonat.

Diese $H^{\cdot}$-Konzentration wird gewöhnlich am 4. oder 5. Versuchstag erreicht, dann treten rasch Stoffwechselvorgänge ein, durch welche die Acidität verringert wird, ohne daß dabei stets Abnahme des Erntegewichtes, d. h. Proteolyse allein dafür verantwortlich gemacht werden kann. Nur bei Verwendung von Chlorammon als Stickstoffquelle ist offenbar ausschließlich Proteolyse für die Abnahme der Säure verantwortlich[1]).

Im Sinne eines Optimums lassen sich obige Zahlen nicht deuten, es sei denn, daß man für jede Stickstoffquelle und jede Nährlösung ein eigenes Optimum annimmt. Dieses Resultat war teilweise z. B. für Chlorammon theoretisch zu erwarten, wenn man nicht von Haus aus die Annahme machen wollte, daß die entstehende Salzsäure irgendwie in ihrer Wirkung neutralisiert würde, was aber vor der Messung schon allein durch die Bildung löslicher Stärke widerlegt ist. Aus noch anderen, zum Teil rein chemischen Bedenken stößt die Idee eines Optimums auf sehr große Bedenken; es kann also nur ein in jedem Falle sehr relatives Optimum angenommen werden[2]); wie es für andere physiologische Vorgänge ja allgemein bekannt ist, z. B. Abhängigkeit des Wärmeoptimums von der Kohlenstoffquelle.

V.

Wir betrachten nunmehr die Versuche mit Hefe. Unter den gewählten Bedingungen ist nach 4 bis 5 Tagen bei 20 bis 22 °C

[1]) Nach einigen nicht veröffentlichten Versuchen und nach Analogie mit Aspergillus niger.

[2]) Vgl. hierzu: F. Czapek, Biochemie der Pflanzen 1, 82, 2. Aufl.

die Gärung und Lebenstätigkeit in der Hauptsache beendet. Dies zu betonen ist wichtig, weil damit der Versuch in der Hauptsache beendet ist und bald Prozesse anderer, abbauender Natur einsetzen und den Verlauf der Säurebildung verwischen. Eine deutliche, sichtbare Gärung ist bei den gewählten Dextroselösungen nicht vorhanden, mit Ausnahme des Versuches mit Pepton als Stickstoffquelle. Dagegen entwickeln sich je nach den Stickstoffquellen sehr verschiedene, stark ausgeprägte Gerüche in den einzelnen Kolben, die von stark obstartig (Chlorammon) über alkoholig (Asparagin) bis zu einem bittermandelähnlichen (Pepton) wechseln. Auf die ebenfalls auftretenden mikroskopischen Unterschiede sei nur kurz hingewiesen. Die erhaltenen Zahlen der Säurewerte werden nun in den folgenden Protokollen wiedergegeben:

Die Nährlösungen wiesen kleine Differenzen hinsichtlich der Stickstoffquelle auf, derart, daß Versuch 6 0,5 % und Versuch 7 0,1 % Asparagin enthielt, als Kohlenstoffquelle diente stets 5 % Dextrose. (130 ccm in 300 ccm Kolben.) Das Ausgangs-p_H betrug in beiden Fällen 5,70.

Versuchsbeginn 12. I. 18. Es ergaben sich folgende Zahlen:

Versuch 6.

Stickstoffquelle: 0,5 % Asparagin.

Potentielle Säure[1]) in ccm	Datum	p_H
40,60	14. I.	4,07
30,10	15. I.	3,87
34,00	16. I.	3,62
27,50	17. I.	**3,25**
26,80	18. I.	3,34
—	21. I.	3,37

Versuch 7.

0,1 % Asparagin als N-Quelle.

Potentielle Säure[1]) in ccm	Datum	p_H
27,6	14. I.	5,43
31,05	15. I.	4,82
36,10	16. I.	3,59
29,10	17. I.	**3,21**
26,50	18. I.	3,41
26,65	21. I.	3,33
29,40	30. I.	3,39

[1]) Indicator bei allen Hefeversuchen Phenolphthalein. Die Zahlen gelten für 100 ccm entkohlensäuerter Lösung. Zum Titrieren verwendet $^n/_{10}$-Kalilauge.

Aus den beiden Versuchen geht deutlich hervor, daß nach 5 Tagen mit einem p_H. von 3,20 das Säuremaximum erreicht ist und daß dann sofort ein ganz langsames Sinken der Acidität, d. h. Steigen von p_H. eintritt. Dagegen lassen die mit Lauge titrierten Zahlen der potentiellen Säure tatsächlich gar keinen Schluß auf die wirkliche aktuelle Säure zu, obwohl die Zahlen vom 4. Versuchstage an bemerkenswert gleichlaufend erscheinen. Die geringe Stickstoffmenge von 0,1 % Asparagin des Versuchs 7 bedingt ein langsameres Wachstum und offenbar auch etwas geringeres Säurebildungsvermögen, wenigstens am Anfang des Versuches, erst vom 4. Versuchstage an sind die Zahlen ziemlich ausgeglichen. Gleichzeitig geht aus diesem Versuchspaar hervor, daß eine Steigerung der N-Quelle über das nötige Maß hinaus, auf den Wert der aktuellen Säure keinen Einfluß hat.

Weiter seien 2 Versuche mit Harnstoff (0,5 %) und Alanin (0,5 %) angeführt. Versuchsbeginn in beiden Fällen 4. III.

Versuch 11. (Alanin.)

Ausgangs-p_H. ca. 5,70.

Potentielle Säure in ccm	Datum	p_H.	
23,5	8. III.	—	
27,5	9. III.	4,48	Zucker ca. 0,3 %
26,5	11. III.	3,54	Zuckerreakt. —
27,5	13. III.	3,61	
27,0	15. III.	3,81	
25,0	18. III.	3,80	
24,0	19. III.	4,03	

Versuch 12. (Harnstoff.)

Potentielle Säure in ccm	Datum	p_H.	
20,1	8. III.	—	
20,0	9. III.	4,83	Zucker ca. 1,9 %
22,5	13. III.	3,78	
21,5	15. III.	3,57	Zuckerreakt. +
21,5	18. III.	3,78	
20,5	19. III.	3,97	

Die Versuche mit Alanin und Harnstoff liefern identische Säurewerte, da bei Verwendung von Alanin ein p_H. von 3,54, bei Verwendung von Harnstoff als maximaler Säurewert ein p_H. von 3,57 gemessen wurde. Dann ist weiter bemerkenswert, daß in beiden Fällen nach erreichtem Säuremaximum durch die

stets eintretende Säureabnahme hier im Verlaufe von 8 Tagen ein $p_{H^{\cdot}}$ von 4,00 erreicht wird. Der Säurehaushalt verläuft hier also allem Anscheine nach äußerst gleichmäßig. Doch ist zu bemerken, daß bei dem Alaninversuch am 11. III. die Nährlösung mit Fehlingscher Lösung keine Zuckerreaktion mehr gibt, während bei Gegenwart von Harnstoff noch starke Zuckerreaktion erfolgt. Die Zahlenwerte der potentiellen Säure gehen hier verhältnismäßig weit auseinander, obwohl die Werte der aktuellen Säure teilweise in beiden Fällen identisch sind. Bei dieser Gelegenheit sei auch darauf hingewiesen, daß die titrimetrisch ermittelten Säurewerte der Versuche 6, 7 einerseits, 11 und 12 andererseits nicht besonders gut übereinstimmen, obwohl die Versuchsreihen in beiden Fällen unter ganz gleichen Bedingungen standen und obwohl die Ausgangswerte nur höchst geringfügig schwankten. Es ist also keine besondere Übereinstimmung zwischen aktueller und potentieller Säure zu finden. Zum Vergleiche seien nur noch einige Zahlen herausgegriffen:

$p_{H^{\cdot}}$ 3,59	36,10 ccm	in	Versuch	7
„ 3,62	34,00 „	„	„	6
„ 3,61	27,50 „	„	„	11
„ 3,57	21,50 „	„	„	12

Bei der Verwendung von Harnstoff (Versuch 12) läßt sich mit Neßlers Reagens kein Ammoniak nachweisen; das würde dann zwanglos die niedrigen Titrationswerte erklären. Die ganze Säurebildung der Hefe ist hier nur gestreift und soll einer eigenen Arbeit vorbehalten werden. Wie schon erwähnt, steigt hier $p_{H^{\cdot}}$ rasch auf ca. 4,00, während bei den Versuchen 6 und 7 längere Zeit ein $p_{H^{\cdot}}$ von ca. 3,40 erhalten bleibt. Es ist das eine immerhin bemerkenswerte Differenz. *Die Abnahme der aktuellen Säure ist in allen 4 Fällen nach Erreichung eines Maximums deutlich.* Diese Abnahme kann auf einer Reihe von Faktoren bestehen, die hier vorerst noch nicht behandelt werden sollen, da es sich hier in erster Linie um Gewinnung von Zahlenmaterial handelt. Erst in einer späteren Arbeit soll darauf zurückgekommen werden.

Die eingangs für Aspergillus fumigatus festgestellte Abhängigkeit der Säurebildung von der Stickstoffquelle tritt in diesen 4 Versuchen nicht allzu scharf hervor, ist aber im Prinzip immerhin erkennbar. Dagegen tritt auch bei Hefe diese Ab-

hängigkeit von der Stickstoffquelle deutlich bei den folgenden Versuchen mit Chlorammon (Versuch 4 und 8), Pepton (Versuch 9) und weinsaurem Ammon (Versuch 10 und 13) hervor.

Es seien zuerst die zwei Versuche mit Chlorammon (0,5 %) erwähnt. Ausgangs-p_H 5,00.

Versuch 4.

Versuchsbeginn 9. XII.

Potentielle Säure in ccm	Datum	p_H
Ausgang 18,00		5,00
19,00	11. XII.	4,34
20,70	13. XII.	3,47
24,95	18. XII.	3,33
24,50	19. XII.	**2,94**
30,60	27. XII.	3,03
26,60	30. I.	3,43

Versuch 8.

Versuchsbeginn 2. II.

Potentielle Säure in ccm	Datum	p_H
20,55	4. II.	4,50
21,00	5. II.	3,71
22,25	7. II.	3,50
22,50	8. II.	3,23
25,00	12. II.	3,29
21,25	15. II.	**3,14**
23,90	18. II.	3,35

Wir erhalten bei Versuch 4 ein p_H 2,94, also weitaus den höchsten Säurewert, der je bei Hefe beobachtet werden konnte. Dabei ist es nicht sicher, ob namentlich im Versuch 8 zwischen den Tagen vom 12. bis 15. nicht eine noch höhere Acidität auftrat, die der Beobachtung entging. Ferner tritt hier ein ziemlich langsames Wachstum ein, was schon daraus zu ersehen ist, daß der maximale Säurewert erst nach 10 bis 12 Tagen erreicht ist. Chlorammon ist eben eine wenig günstige Stickstoffquelle für Hefe. Gegenüber Asparagin (Versuch 6 und 7) ist der Unterschied in der gebildeten Säure nur gering, doch immerhin erkennbar; der im weiteren Verlauf des Versuches auftretende Anstieg von p_H, also die Abnahme der Säure nach erreichtem Maximum, ist auch hier sehr deutlich zu bemerken.

Schärfere Unterschiede gegenüber den aufgeführten N-Quellen finden wir bei Verwendung von Pepton und weinsaurem Ammon als Stickstoffquelle, Unterschiede, die um so mehr auffallen, als

hier gute Stickstoffquellen vorliegen, die rasches Wachstum und hinreichende Ernährung ermöglichen, während ja bei Verwendung von Chlorammon immer damit gerechnet werden muß, daß durch die frei werdende Salzsäure eine Giftwirkung als Hemmungsmittel der gesamten Lebenstätigkeit in den Stoffwechsel eingeführt wird. Die nun mit Pepton und weinsaurem Ammon erhaltenen Säurezahlen werden in den Versuchen 10, 13 und 9 aufgeführt.

Versuch 10.

0,5% weinsaures Ammon. Versuchsbeginn 2. II.

Potentielle Säure in ccm	Datum	p_H.
20,25	4. II.	4,27
20,50	5. II.	4,93
23,50	7. II.	4,44
25,50	8. II.	4,57
28,75	12. II.	3,82
—	13. II.	**3,80**
—	15. II.	3,93
—	18. II.	4,04

Versuch 13.

0,5% weinsaures Ammon. Versuchsbeginn 4. III.

Potentielle Säure in ccm	Datum	p_H.	
32,00	8. III.	—	
32,75	9. III.	4,33	
31,00	11. III.	**4,06**	Zuckerreakt. —
32,25	13. III.	4,48	
30,00	15. III.	4,51	
30,75	18. III.	4,36	
30,50	19. III.	4,38	

Wir finden hier bemerkenswert niedrige Säurewerte, die sich zwischen p_H. 3,80 bis 4,00 als Säuremaxima bewegen; dabei ist zu bemerken, daß z. B. am 7. Versuchstag in Versuch 13 mit Fehlingscher Lösung keine Zuckerreaktion mehr eintritt, also der Versuch beendet ist. Auch colorimetrisch werden ganz gleichlautende Werte erhalten. Ganz ähnlich wie weinsaures Ammon verhält sich übrigens auch Pepton. Ob, nebenbei bemerkt, die Einsaat bei Pepton, wie Rubner[1]) möchte, eine so große Rolle spielt, soll hier nicht weiter verfolgt werden. Jedenfalls sind auch bei Verwendung von Pepton

---

[1]) M. Rubner, Die Ernährung der Hefe bei alkoholischer Gärung, S. 365. Leipzig 1913.

die erhaltenen Säurewerte sehr niedrig, wie der folgende Versuch 9 zeigte:

Versuch 9.

Versuchsbeginn 2. II.

Potentielle Säure in ccm		Datum	p_H.	
Ausgang	18,50	—	5,32	(Kontrolle)
	22,00	4. II.	4,00	
	22,50	5. II.	3,67	
	24,75	7. II.	4,00	
	26,75	8. II.	3,81	
	25,50	12. II.	3,92	
	26,20	13. II.	3,93	
	27,70	15. II.	4,00	
	26,40	18. II.	3,85	
	26,00	21. II.	4,19	

In dem einen Versuch mit Pepton werden also Werte erhalten, die sich denen des Versuchs mit weinsaurem Ammon ziemlich enge anschließen, indem bei den Versuchen 10, 13 und 9 maximale Säurewerte erhalten wurden, die zwischen p_H. 3,67 bis p_H. 3,82 liegen. Bemerkenswert ist, wie wenig Übereinstimmung zwischen den Titrationswerten und den elektrometrisch bestimmten Zahlen besteht.

Es ergeben sich aus den mitgeteilten Hefeversuchen folgende Werte der aktuellen Säure, nämlich

p_H. 3,00 bei Verwendung von Chlorammon,
" 3,20 " " " Asparagin,
" 3,60 " " " Harnstoff und Alanin,
" ca. 3,80 " " " Pepton und weinsaurem Ammon.

Die Differenzen sind immerhin so bemerkenswert, daß auch bei Hefe der von Hause aus zu erwartende Einfluß der Stickstoffquelle recht deutlich erkannt werden kann. Die Ausgangsacidität scheint keinen nennenswerten Einfluß auf das Resultat auszuüben. In Kurventafel II sind die Ergebnisse teilweise graphisch dargestellt. Gegenüber Aspergillus fumigatus fällt auf, daß hier die Werte ziemlich beieinander liegen. Doch sind Aufstieg und Abstieg auch hier zu erkennen; also finden wir hier dieselben Verhältnisse wie bei Aspergillus wieder.

Als Hauptpunkte der Arbeit ergeben sich:

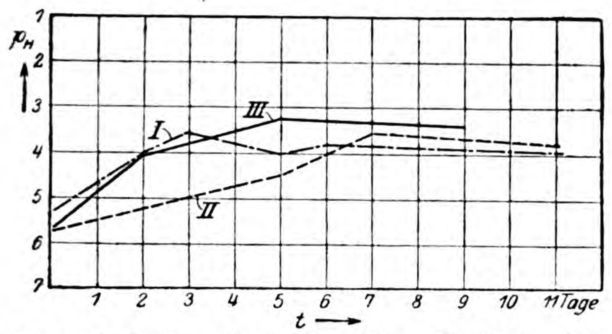


Fig. 2. Kurve I: Pepton. Versuch 9. Kurve II: Alanin. Versuch 11. Kurve III: Asparagin. Versuch 6.

1. Die bei den Stoffwechselvorgängen in der Nährlösung auftretende H˙-Konzentration wird bei gleicher Kohlenstoffquelle weitgehend von der Stickstoffquelle beeinflußt und schwankt daher je nach der Zusammensetzung der Nährlösung innerhalb weiter Grenzen.

2. Die auftretende H˙-Konzentration wird (zum mindesten bei gewissen Organismen und Stickstoffquellen) zwangsmäßig vom Nährmedium bestimmt und wird daher nur in ganz vereinzelten Fällen ein Optimum darstellen können. Jedenfalls liegen die erreichten H˙-Konzentrationen je nach dem Medium sehr weit auseinander, nämlich bei Aspergillus fumigatus zwischen p_H 1,56 bis 5,79 und bei Hefe zwischen p_H 2,94 bis 3,80. Aus diesen Gründen verliert die von Lüers angegebene Zahl, nämlich p_H 2,70 die ihm vom Autor selbst u. a. zugewiesene allgemeine Bedeutung für Hefe. Sie stellt möglicherweise eine Grenzzahl, aber keine Optimalzahl dar.

3. Die H˙-Konzentration strebt in jedem Falle rascher oder langsamer einem Maximum zu.

4. Nach Erreichung eines Maximums tritt meist ein recht langsames Abnehmen der aktuellen Säure ein. Diese Abnahme tritt nur bei genügend langer Versuchsdauer deutlich hervor, bei zu kurzer Versuchsdauer kann leicht ein Konstantbleiben der Säure vorgetäuscht werden. Die Abnahme beruht teils auf Säureverzehrung durch den Organismus teils auf Abbauerscheinungen.

Die Arbeit wird fortgesetzt.

Über die Wirkung von Säuren auf den Zustand der Blutserumeiweißkörper.

Von

Alexander Belák.

(Aus dem Pharmakolog. Institut der Universität Budapest. [Hofrat Prof. Dr. A. v. Bókay]).

(Eingegangen am 23. Mai 1918.)

Mit 3 Figuren im Text.

Wollen wir unsere Kenntnisse von der Zustandsänderung der Eiweißkörper auf biologische Probleme anwenden, so begegnen wir einigen Schwierigkeiten zufolge unserem mangelhaften Wissen über das kolloidchemische Verhalten der Eiweißkörper in natürlichem Zustande. Die mit gereinigten, elektrolytfreien Eiweißlösungen gewonnenen Erfahrungen lassen sich nicht ohne weiteres auf biologische Verhältnisse übertragen, da sich hier die Eiweißkörper erstens in einem Milieu befinden, das von den artifiziellen, einfachen Bedingungen grundverschieden ist, und zweitens, weil wir unter natürlichen Verhältnissen nicht mit einheitlichen Stoffen, vielmehr mit Mischungen derselben zu tun haben, deren Eigenschaften nicht zur Genüge erforscht sind. Die erstere Frage, die Zusammensetzung und Funktion des Milieus, ist uns durch zahlreiche, auf andere Ziele gerichtete Untersuchungen ziemlich bekannt, jedoch sind nur spärliche Angaben über den Zustand vorhanden, den die Eiweißkörper in diesem Milieu einnehmen. Was die zweite Frage, das Verhalten von Eiweißmischungen, anbelangt, haben wir entsprechende Untersuchungen überhaupt nicht vorgefunden. Bevor wir also biologischen Fragen nähertreten wollen, sind die Eigenschaften der natürlichen Eiweißmischungen näher ins Auge zu fassen. Die nachstehenden Untersuchungen

beschäftigen sich mit dieser Frage; es soll aber gleich vorausgeschickt werden, daß wir über den Zustand der Eiweißstoffe vorläufig nicht durch die direkte Prüfung der stabilen Verhältnisse im Blutserum, sondern durch die Beobachtung der Richtung jener Zustandsänderungen einen Aufschluß zu gewinnen suchten, die durch künstliche Eingriffe vor sich gehen. Es schien uns zu diesem Zwecke die Heranziehung der Säurewirkung geeignet.

Bevor wir zur Besprechung unserer Versuche übergehen, wollen wir die theoretischen Grundlagen unserer Betrachtungen kurz zusammenfassen[1]). Den Kern unserer theoretischen Anschauungen über den Zustand der Eiweißkörper dürfte heute der Begriff des von Hardy aufgestellten und von Michaelis präzisierten isoelektrischen Punktes darstellen. Dieser für einen jeden Eiweißkörper charakteristische Punkt gibt die Wasserstoffionenkonzentration an, bei der die Eiweißstoffe ein charakteristisches Verhalten gegenüber kleineren und größeren $(H^{\cdot})$-Konzentrationen aufweisen; dieser Punkt ist nach Michaelis für die Eiweißkörper insofern bezeichnend, als bei ihm die Säure- und Basendissoziation, d. h. die Anzahl der in die Lösung geschickten $(H^{\cdot})$- und (OH)-Ionen, die gleiche ist und die Summe derselben ein Minimum aufweist. Entfernen wir uns von diesem isoelektrischen Punkte nach der sauren oder alkalischen Seite, so wird das Eiweiß positiv bzw. negativ aufgeladen. In sauren oder alkalischen Lösungen bilden sich nun nach der von Laqueur und Sackur aufgefundenen und von W. Pauli und seiner Schule näher ausgearbeiteten Theorie der Eiweißionisation positive bzw. negative Eiweißionen.

Es fragt sich nun, ob die Eiweißionisation nur von der $(H^{\cdot})$-Konzentration des Lösungsmittels abhängt oder auch durch andere Umstände beeinflußt wird. Aus den Untersuchungen von Hardy[2]), Pauli[3]) u. a. geht nun hervor, daß die Ionisation außer der $(H^{\cdot})$-Konzentration noch von der Anwesenheit von Neutralsalzen bestimmt ist, indem auf Laugeneiweiß die Kationen und auf Säureeiweiß die Anionen einen ihnen charakteristischen, ausschlaggebenden Einfluß ausüben. Die Neutralsalze wirken jedoch, wie es scheint, nur auf die Stärke der Ladung und nicht auf die Richtung derselben ein. Die Eiweißionen sind nun speziell dadurch charakterisiert, daß sie eine größere Neigung zur Hydratation aufweisen als die neutralen (amphoteren) Eiweißmoleküle. Mit der Steige-

---

[1]) Zusammenfassendes: Michaelis, Oppenheimers Handb. d. Biochem., Ergänzungsbd. Derselbe, Die Wasserstoffionenkonzentration. Springer, Berlin 1914. — P. Rona, Handb. d. Biochem., Ergänzungsbd. — Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 4. Aufl. 1914. — Sörensen, Ergebn. d. Physiol. XII. 1912.

[2]) Zeitschr. f. physikal. Chem. 33, 385, 1900.

[3]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 7, 531, 1906.

rung der Hydratation gehen manche charakteristische Eigenschaften Hand in Hand, die sich auf die innere Reibung, auf den osmotischen und Quellungsdruck, auf das Drehungsvermögen des polarisierten Lichtes und auf die Widerstandsfähigkeit dehydratisierenden Einflüssen gegenüber beziehen, indem wir bei dem isoelektrischen Punkte — mangels ionisierten Eiweißes — ein Minimum der inneren Reibung, des osmotischen und Quellungsdruckes, die größte Fällbarkeit z. B. durch Alkohol und die niedrigste Koagulationstemperatur vor uns haben.

Wir könnten uns nun vorstellen, daß ein jeder Eiweißstoff, denselben Elektrolytgehalt und Eiweißkonzentration vorausgesetzt, durch Änderungen der ($H^{\cdot}$)-Konzentration in demselben Grade hydratisiert bzw. etwa vorhandene Hydratation zurückgedrängt wird. Diese Vorstellung würde jedoch die Individualität der Eiweißkörper ganz außer acht lassen und zu schweren Irrtümern führen. Die Frage der kolloidchemischen Individualität der Eiweißkörper steht aber, wie es scheint, noch sozusagen offen, und wir sind diesbezüglich mehr auf Vermutungen wie auf Tatsachen angewiesen. Die Fähigkeit eines Eiweißkörpers, hydratisierte Ionen zu bilden, steht, wie es scheint, mit seinem Lösungsvermögen in der engsten Beziehung [1]), und zwar in dem Sinne, daß zwischen Lösungsmittel und Gelöstem eine innigere Beziehung, die wir nach Freundlich als Lyophylie bzw. Hydrophylie bezeichnen, eintritt. Ohne auf die Lösungstheorien einzugehen, führen wir die Worte Höbers [2]) an: um „echt gelöst zu sein, dazu gehört wahrscheinlich nicht bloß molekulare Dispersion“. Theoretisch betrachtet ist nun eben diese Eigenschaft, der Grad der Hydrophylie, diejenige, die eine Grenze zwischen suspensoidartig und emulsoidartig dispersen Systemen bildet, und wir können mit einem gewissen Recht behaupten, daß eine Hydratation nur in emulsoidartig gelösten Kolloiden auftreten kann, während suspensoidartig gelöste Kolloide trotz ihrer Ladung zu einer Hydratation nicht fähig sind [3]). Zwischen diesen beiden Grenzfällen wird es zahlreiche Übergänge geben, die durch eine mehr oder weniger innige Beziehung zum Lösungsmittel charakterisiert werden können, und gerade dieses „mehr oder weniger“ wäre vom physiologischen Standpunkte aus gewissermaßen wichtig, da es einen Aufschluß über das Hydratationsvermögen der verschiedenen Eiweißstoffe erteilen würde. Diesbezüglich liegen jedoch unseres Wissens keine systematischen Untersuchungen vor; die vereinzelten Angaben, die z. B. bei Pauli und Handowsky [4]), sodann bei Pauli und Wagner [5]) über das Viscositätsmaximum der Albuminlösungen vorliegen, können zu so einer Charakterisierung ebensowenig herangezogen werden, wie die

---

[1]) Vgl. auch W. Pauli und O. Falek, diese Zeitschr. 47, 269, 1912.

[2]) Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 4. Aufl. S. 305.

[3]) Vgl. Billitzer, Theorie der Kolloide. II. Zeitschr. f. physikal. Chem. 51, 135, 1905.

[4]) Diese Zeitschr. 18, 340, 1909.

[5]) Diese Zeitschr. 27, 296, 1910.

Befunde von Gröber[1]) und Arnold[2]) und mir[3]) über die Quellungsfähigkeit tierischer Organe, da diese ein derzeit kolloidchemisch unbekanntes Gemisch von mehreren Eiweißstoffen enthalten.

Wir sind auf diese Betrachtungen etwas näher eingegangen, da, wie wir sehen werden, denselben eine gewisse Rolle in der Deutung unserer Versuche zukommen wird. Was wir außerdem noch vorausschicken müssen, daß sind einige Einzelheiten bezüglich der Eiweißstoffe des Blutserums. Im Blutserum haben wir mit zwei größeren Gruppen von Eiweißstoffen zu tun, namentlich mit den Albuminen und Globulinen; weder die ersteren noch die letzteren stellen eine gut definierte Einheit dar, vielmehr gibt es mehrere Arten derselben, die, wie es scheint, nach und nach als ohne Sprung ineinander übergehende Fraktionen eines einzigen Eiweißstoffes erkannt werden[4]); für unsere Zwecke ist jedoch das Beibehalten der obigen Einteilung in Albumine und Globuline zweckmäßiger. Die hier in Betracht kommenden Eigenschaften derselben sind die folgenden: Die Globuline weisen gegenüber den Albuminen eine gewisse Instabilität auf, indem sie beim isoelektrischen Punkt spontan ausfallen, während Albumine beim isoelektrischen Punkt stabil sind. Die Zustandsänderungen dieser beiden Gruppen unter den oben erwähnten Einflüssen wurden genauer untersucht. Die Albumine (durch Dialysieren von den Elektrolyten und den Globulinen befreites Ochsenserum, das sogenannte „amphotere Eiweiß") weisen nach W. Pauli und H. Handowsky[5]) eine Erhöhung der inneren Reibung zufolge Säurezusatz auf, die bei einer bestimmten Acidität (0,016 n-HCl in einer ca. 1%igen Eiweißlösung) zu einem bestimmten Maximum gelangt, um dann wieder herabzusinken. Sodann haben L. Michaelis und B. Mostynsky[6]) über denselben Gegenstand und mit demselben Objekt weitere Untersuchungen ausgeführt, um zu zeigen, daß Albuminlösungen ein dem isoelektrischen Punkte entsprechendes Minimum der inneren Reibung durch Säurezusatz aufweisen, welches sie bei einer sehr kleinen Säurekonzentration tatsächlich regelmäßig aufgefunden haben; ein zweites im alkalischen Gebiet auftretendes Minimum wird nur bei mangelhaft dialysierten Seren vorgefunden. Das Minimum im sauren Gebiet liegt bei etwa $0{,}28\ 10^{-5}$ bis $2{,}10^{-5}$ ($H^{\cdot}$) und stimmt somit befriedigend mit dem von L. Michaelis[7]), sodann von L. Michaelis und B. Mostynsky[8]) bestimmten isoelektrischen Punkt des Albumins ($2{,}10^{-5}$) überein. In späteren Untersuchungen von Pauli und Wagner[9]) ist dieses Minimum ebenfalls zum Vorschein

[1]) Münch. med. Wochenschr. **1912**.
[2]) Kolloidchem. Beihefte **5**, 1914.
[3]) Diese Zeitschr. **83**, 165, 1917.
[4]) Vgl. E. Herzfeld und R. Klinger, Die Eiweißfraktionen des Blutplasmas. Diese Zeitschr. **83**, 228, 1917.
[5]) Diese Zeitschr. **18**, 340, 1909.
[6]) Diese Zeitschr. **25**, 401, 1910.
[7]) Diese Zeitschr. **19**, 181, 1909.
[8]) Diese Zeitschr. **24**, 79, 1910.
[9]) Diese Zeitschr. **27**, 296, 1910.

gekommen, und es wurde nebenbei gefunden, daß das Maximum der inneren Reibung der jetzt höheren Eiweißkonzentration entsprechend (1,703 %) etwa bei 0,02 n-HCl liegt. Eine endgültige Deutung dieser Verhältnisse ist noch ausständig[1]). In bezug auf das Verhalten der Globuline wurde ähnliches festgestellt. Michaelis und Rona[2]) fanden den isoelektrischen Punkt des Globulins bei einer (H˙)-Konzentration von 3,6 10^{-6} [3]) Normalität; auf denselben waren Neutralsalze unwirksam. Die Viscosität der Globulinlösungen wurde von Hardy[4]) untersucht und gefunden, daß dieselbe in einem sauren oder alkalischen Medium größer ist als in Neutralsalzlösungen, in denen eine Ionisation nicht stattfindet. Die Viscosität des Alkaliglobulins überwiegt die des Säureglobulins.

Bevor wir nun auf die Besprechung unserer Untersuchungen eingehen, haben wir noch die Frage zu erörtern, in welchem Zustande sich die Eiweißkörper des Blutserums nach den vorliegenden Angaben befinden. Schon aus der Tatsache allein, daß der isoelektrische Punkt sowohl der Albumine wie auch der Globuline einer schwach sauren Reaktion entspricht und daß die Reaktion des Serums wie die der Körperflüssigkeiten im allgemeinen um den Neutralpunkt, d. h. bei einer geringeren Wasserstoffionenkonzentration liegt, die demnach in bezug auf den isoelektrischen Punkt der Serumeiweißkörper alkalisch ist, haben wir zu folgern, daß dieselben im Serum eine negative Ladung besitzen werden. Bei dem äußerst geringen Unterschied der (H˙)-Konzentration zwischen dem isoelektrischen Punkt dieser Eiweißkörper und der des Neutralpunktes wird die aus diesem Grunde zustande kommende Ladung selbstverständlich äußerst gering sein, dennoch konnte sie tatsächlich nachgewiesen werden. Außer den Befunden von Höber[5]), nach denen die roten Blutkörperchen anodisch wandern (der isoelektrische Punkt des Stromas entspricht etwa dem des Albumins), haben wir in den Befunden von Billitzer[6]) und L. Michaelis[7]) Beweise dafür, daß das Eiweiß negativ geladen ist. Nach den mir nicht recht zugänglichen Iskovescoschen[8]) Befunden scheint hervorzugehen, daß verschiedene Eiweißkörper eine verschiedene Ladung aufweisen können, während Pauli[9]) eine nach beiden Polen gerichtete Wanderung seines amphoteren Eiweißes nachweisen konnte, die allerdings nach dem positiven Pol unter Umständen

---

[1]) Sörensen, Über die Messung und Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei biologischen Prozessen. Erg. d. Physiol. XII. S. 518.

[2]) Diese Zeitschr. 28, 198, 1910.

[3]) Nach Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. Springer, Berlin 1914.

[4]) Journ. of Physiol. **33**, 251, 1905.

[5]) Arch. f. d. ges. Physiol. **101**, 607, 1904 und **102**, 195, 1904.

[6]) Zeitschr. f. physikal. Chem. **51**, 154.

[7]) Diese Zeitschr. **19**, 181, 1909.

[8]) Journ. de physiol. et path. Gén. **9**, 793, 1907. — Nach Höber, Physikal. Chem. d. Z. u. G. **4**. Aufl. S. 331.

[9]) Beiträge z. chem. Pathol. u. Physiol. **7**, 531, 1906.

etwas stärker war, also ebenfalls eine schwache anodische Konvektion aufwies. Dagegen sind nach Hardy[1]) die Serumeiweißstoffe nicht ionisiert, und eine Ionisation tritt erst durch Sprengung des angenommenen Eiweißkomplexes durch verschiedene Eingriffe zutage.

Es ist, wie wir gesehen haben, eine andere Frage, ob eine vorhandene Ionisation mit einer Hydratation verbunden ist; diesbezüglich liegen unseres Wissens keine Untersuchungen an Eiweißkörpern unter natürlichen Verhältnissen vor, es werden jedoch die Eiweißkörper allgemein als hydratisiert betrachtet.

In der Kenntnis dieser Tatsachen haben wir uns nun die oben angedeutete Frage gestellt, inwieweit die Serumeiweißkörper ionisiert und hydratisiert sind, und suchten auf diese Fragestellung dadurch eine Antwort zu erhalten, daß wir durch Säurezusatz diese angenommen vorhandene Eiweißionisation zurückdrängen und die erwarteten Zustandsänderungen durch die Bestimmung der inneren Reibung, der Koagulationstemperatur und der Alkoholfällbarkeit des Serums verfolgen wollten[2]).

Versuchsanordnung.

Die innere Reibung. Dieselbe wurde mit einem Ostwaldschen in ein Wasserbad eingetauchtem Viscosimeter bestimmt. Die Temperatur des Wasserbades war der Zimmertemperatur angepaßt und nur innerhalb der einzelnen Serien konstant; da es nur auf relative Werte angekommen ist, war die Verschiedenheit der Temperatur in den verschiedenen Serien belanglos; die Temperatur des Wasserbades konnte bis auf $\pm 0{,}1^0$ reguliert werden. In den Tabellen werden nur die Ausflußzeiten angegeben, die mit einer Stoppuhr bestimmt wurden. Der Wasserwert des Viscosimeters betrug bei 37^0 $2'16{,}2''$.

Die Alkoholfällbarkeit. Da es ebenfalls nur auf relative Werte angekommen ist, wurde die Alkoholkonzentration nicht genau bestimmt; um in den einzelnen Phasen der Versuchsreihen feinere Abstufungen der Fällbarkeit zu erzielen, wurde die Alkoholkonzentration durch Verdünnung desselben, gewöhnlich auf das Dreifache, herabgesetzt. Die Verdünnung an und für sich spielt keine ausschlaggebende Rolle, da ich

---

[1]) l. c.

[2]) S. Schorr, Über Eigenschaften von Eiweißionen. Diese Zeitschr. 37, 434, 1911.

schon früher gelegentlich einer noch nicht veröffentlichten Versuchsreihe fand, daß es in bezug auf das Flockungsoptimum des Globulins gleichgültig bleibt, ob man mit Alkohol oder einfach mit Wasser verdünnt. Der Verdünnung könnte dagegen bei der Bestimmung des Flockungsoptimums des schwerer fällbaren Albumins insofern eine Bedeutung zukommen, als es durch hochgradige Verdünnung eventuell überhaupt nicht zur Ausflockung desselben kommen sollte; ein konzentrierter Alkohol hat jedoch einen breiten Flockungsbereich, so daß das Maximum desselben schwer zu beurteilen gewesen wäre. Die Ausflockung schreitet mit der Zeit fort und es wird daher bei der Bestimmung des Flockungsoptimums eher auf das Auftreten des ersten Niederschlages, als auf die spätere Beobachtung der Niederschlagsmenge das Augenmerk zu richten sein.

Die Koagulationstemperatur. Die Koagulationstemperatur ist eine willkürlich gewählte Größe, die nichts mit der „wahren" Koagulationstemperatur, d. h. jener Temperatur zu tun hat, unter der die Eiweißlösung überhaupt nicht mehr zu einer Koagulation zu bringen ist; sie hängt vielmehr, wie schon Pauli und Handowsky[1]) bemerkten, mit der Temperatur des Wasserbades zusammen, bei der die Bestimmung ausgeführt wird, und ist außerdem eine Funktion der Zeit, in der die Koagulation eintritt. Ohne hierorts auf die näheren Beziehungen dieser Verhältnisse einzugehen, schicke ich diese Bemerkungen voraus, um die Wichtigkeit dieser Faktoren zu betonen. In den Kolumnen unserer Tabellen ist neben der Koagulationstemperatur auch die Koagulationszeit angegeben, um von ihr vielleicht später Gebrauch machen zu können.

Die Koagulationstemperatur wird allgemein nach der von Pauli eingeschlagenen Methode bestimmt, namentlich durch Feststellung der Temperatur, bei der die entstehende Trübung so weit fortschreitet, daß eine hinter dem Koagulationsröhrchen angebrachte Druckschrift verschwindet. Wir haben diese Methode mit der kleinen Modifikation angewendet, daß wir anstatt der Druckschrift die Skaleneinteilung eines an das Koagulationsröhrchen mit einem Gummi- oder biegsamen Blechring festgehaltenen Thermometers — etwa eines Fieberthermo-

[1]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 11, 415, 1908.

meters — beobachteten und glauben, dadurch die durch die Beleuchtung und Lichtbrechung auftretenden Schwierigkeiten der ursprünglichen Methode wenigstens herabgesetzt zu haben. Die Koagulationstemperatur wurde gewöhnlich bei 90° Wasserbadtemperatur bestimmt.

Die soeben erwähnte Methode ist aber nicht geeignet, die Bestimmung der Koagulationstemperatur an einem jeden Objekte auszuführen, und zwar ist sie besonders für die meisten unbehandelten Sera ungeeignet. Koagulieren wir ein besonders von gewissen Kranken herstammendes Serum, so wird es zwar bei einer bestimmten Temperatur leicht trüb, jedoch schreitet diese Trübung nur bis zu einem gewissen Grade fort, so daß das Serum bereits fest erstarrt, jedoch noch immer durchscheinend ist. Wenn wir in diesem Serum die nach längerer Zeit eintretende, zur Ablesung hinreichende Trübung abwarten, so bekommen wir als Koagulationstemperatur immer die Temperatur des Wasserbades heraus, da in dieser Frist das Serum bereits die Temperatur des Wasserbades angenommen hat; in diesem Falle könnte als Maßstab für die eingetretene hinreichende Trübung nunmehr die Bestimmung der Koagulationszeit gebraucht werden, aber selbst diese Methode würde mit gewissen Ungenauigkeiten verknüpft sein, da in diesen Fällen auch das Fortschreiten der Trübung allmählich vor sich geht und die Ablesung eines fixen Punktes nicht scharf zu gestalten wäre. Aus diesen Gründen habe ich mich nach einer anderen Methode umgeschaut, und von der Tatsache ausgehend, daß die Sera vor dem Koagulieren eine rasche Steigerung der Viscosität erfahren (Gelatinierung), eine ebenfalls willkürlich gewählte Größe der Viscosität für die eintretende Koagulation festgestellt. Die Methode soll hier kurz beschrieben werden.

Es mußte eine Vorrichtung ersonnen werden, die uns gestattet, im Koagulationsröhrchen einen bestimmten, willkürlichen Grad der Viscosität festzustellen; beim raschen Anstieg derselben vor der Koagulation mußte diese innere Reibung keine fein abgestufte Größe darstellen, und wir konnten schon im voraus wissen, daß uns eine für die Messung der Viscosität sonst kaum hinreichende Einrichtung gute Dienste zu leisten vermag. Wir wählten nun als Fixpunkt diejenige Viscosität, die gerade ausreichte, um die Bewegung der Flüssigkeit, die einem Drucke

von 1 cm hohen Wassersäule ausgesetzt wurde, in einem Glasröhrchen zu verhindern. Das von uns gebrauchte Röhrchen hatte 3 mm Durchmesser; mit engeren Röhrchen hätten wir einen niedrigeren Punkt fixieren können, jedoch wollten wir mit dieser Einrichtung gleichzeitig erreichen, daß durch das Inbewegungsetzen einer größeren Flüssigkeitsmenge auch die Umrührung des Serums bewirkt wird. Über die Konstruktion dieser Vorrichtung gibt nachstehende Beschreibung einen Aufschluß.

Als Koagulationsgefäß (*KG* in Fig. 1) wurde ein kurzes, etwa 1,5 cm breites Reagensglas mit flachem Boden benutzt; dieses wird mit einem Kork luftdicht abgeschlossen, dessen 3 Bohrungen das auf ein $^1/_{10}$ Grade eingeteilte Thermometer, das Viscositätsröhrchen und das Druckröhrchen tragen. Das Viscositätsröhrchen (*V*) hat einen Durchmesser von etwa 3 mm und ist auf seinem oberen Ende konisch ausgezogen, um in die entsprechende Bohrung des Korkes stets luftdicht hineinzupassen. Das Druckröhrchen (*D*) ragt mit seinem zu etwa 1 mm Durchmesser ebenfalls konisch ausgezogenen Ende von oben in das Gefäß hinein und ist mit einem aus Glas- und Gummiröhren konstruierten Röhrensystem verbunden, das einen Ballon und zwei Ventile trägt. Der mit einem schwachen Gummiballon hergestellte Druck wird mit zwei Ventilen reguliert. Das eine Ventil dient zur Regulierung der Druckhöhe, und das zweite soll die beim Nachlassen des Ballondruckes entstehende Saugkraft ausgleichen; dasselbe kann auch dadurch erreicht werden, daß wir an unserem Ballon ein kleines Loch anbringen, das beim Drücken mit dem Finger verschlossen wird. Das Druckventil besteht aus einem mit Wasser gefüllten, mit einem Kork verschlossenen Zylindergefäß; durch den Kork ragt ein mit dem Röhrensystem verbundenes Glasröhrchen auf 1 ccm Tiefe unter den Wasserspiegel hinein, während ein anderes Röhrchen die Verbindung des Gefäßinnern mit der Außenluft herstellt. Das erste Röhrchen ist auf verschiedene Tiefen verschiebbar und dient zur Regulierung des Druckes, da, wie ersichtlich, durch den Ballon bei halbwegs vorsichtiger Handhabung nie ein größerer Druck als derjenige herzustellen ist, der der Höhe dieser Wassersäule entspricht, da ein etwa über diese Höhe hinausgehender Druck durch das Entweichen von Luftblasen sofort ausgeglichen wird. Übrigens spielen selbst größere Unterschiede bei der enormen Viscositätssteigerung des koagulierenden Serums keine wesentliche Rolle, ebensowenig kommt es auf einen absolut hermetischen Verschluß des Systems an. Das Koagulationsgefäß wird nun mit einer abgemessenen Menge Flüssigkeit, bei meinem Apparat 6 ccm, angefüllt. Die Koagulation wird in einem Wasserbade vorgenommen.



Fig. 1.

Ist die Apparatur zusammengestellt und üben wir einen Druck mit dem Ballon aus, so steigt die Flüssigkeit im Viscositätsröhrchen bis zu einer bestimmten Höhe; kurz vor dem Eintritt der Koagulation nimmt diese Höhe mehr oder weniger rapid ab, und wir haben nun denjenigen Punkt als bezeichnend für die eingetretene Koagulation gewählt, bei dem die Flüssigkeit unbeweglich geworden ist, d. h. mit diesem Drucke nicht mehr über das Flüssigkeitsniveau gebracht werden konnte. Das Auftreten dieses Punktes ist bei normalen Seren scharf; nur bei Seren mit hoher Koagulationstemperatur, z. B. bei nephritischen Ödemen, ist er wenig verschwommen, indem diese Sera allmählich koagulieren (gelatinieren), jedoch ist dieser Umstand in Anbetracht der großen Unterschiede der betreffenden Koagulationstemperaturen ein unwesentlicher. Bezüglich der Konstanthaltung der Temperatur des durchsichtigen Wasserbades (ein Becherglas zu ca. 1 l) bemerke ich noch folgendes: Es ist zweckmäßig, die Temperatur desselben um 1 bis 2° über der gewünschten Temperatur einzustellen, da sie beim Eintauchen des kalten Koagulationsgefäßes etwa um diesen Betrag zu sinken pflegt, und steigt während der Koagulationsdauer (1 bis 3 Minuten) nicht wesentlich.

Die beschriebene Methode leistet selbst bei seiner anscheinend groben Einrichtung gute Dienste; der kritische Punkt ist in Anbetracht der längeren Koagulationsdauer schärfer abzulesen als bei der Durchsichtigkeitsmethode; als Beleg für ihre Genauigkeit sollen die folgenden Bestimmungen dienen:

Koagulationstemperatur eines Rinderserums: 83,7°, 83,6°, 83,8° (Wasserbad 86 bis 86,5°).

Koagulationstemperatur verschiedener normalen Menschensera: 73,2°, 73,1°, 73,3° (Wasserbad 76°).

Was nun den Anwendungsbereich dieser Viscositätsmethode und der Paulischen Durchsichtigkeitsmethode anbelangt, so muß bemerkt werden, daß beide nur für gewisse Zwecke anzuwenden sind und sich gewissermaßen gegenseitig ergänzen. Künstlich präparierte Eiweißlösungen, die bei der Koagulation eine starke Ausflockung des Eiweißes aufweisen, z. B. eine käufliche Eialbuminlösung oder eine Globulinlösung in der Nähe des isoelektrischen Punktes, erfahren bei der Koagulation keine besondere Steigerung der Viscosität, trüben sich hingegen kräftig;

für diese ist die Durchsichtigkeitsmethode am Platze. Dagegen kann für andere Zwecke, z. B. wie wir gesehen haben für die Koagulationstemperaturbestimmung des unbehandelten oder pathologischen Serums, die Viscositätsmethode vorteilhafter gebraucht werden. Wir haben in unseren Untersuchungen beide herangezogen; die benützte Methode ist in der betreffenden Kolumne der Tabellen angegeben.

Das Serum. Es kam stets Rinderserum zur Anwendung, das durch Stehenlassen des koagulierten Blutes, Abgießen und wiederholtes Abzentrifugieren des Serums gewonnen wurde. Die Sera hatten manchmal einen Stich ins Rötliche.

Die Behandlung des Serums. Die Versuche wurden durch Ansäuern der Sera mit Salzsäure, Essigsäure und Milchsäure ausgeführt. Zu 9 ccm des Serums kamen steigende Mengen der Säurelösung und so viel Wasser, als zur Auffüllung zu 10 ccm notwendig war. Die auf das ganze Volumen berechnete Säurekonzentration stieg in den nacheinanderfolgenden Röhrchen im allgemeinen um denselben Betrag (0,025 n), jedoch wurden zweckmäßig zwischen den Röhrchen von der Säurekonzentration 0,025 und 0,05 n noch feinere Abstufungen der Säurekonzentration eingeschaltet. Nach der Verdünnung mit der Säure und der entsprechenden Wassermenge wurden die Röhrchen umgerührt und einige Zeit lang zur Beobachtung der spontan auftretenden Trübungen stehen gelassen. Die Koagulationstemperatur- und die Viscositätsbestimmungen wurden im Laufe desselben Tages vorgenommen.

Versuchsergebnisse.

Versuche mit Salzsäure.

In den Tabellen I, II und III sind Versuche mit Salzsäure aufgezeichnet. Tabelle I enthält Versuche mit ganz kleinen Säurekonzentrationen, während die Tabellen II und III mit etwas höheren Säurekonzentrationen beginnende Versuche darstellen mit einer Erweiterung der Reihe in höhere Aciditätsgebiete. Aus allen drei Versuchsreihen (Tab. I, II und III, Ser. I) ist vor allem zu entnehmen, daß im Serum durch Säurezusatz kleine Trübungen entstehen, die auf ein Ausfallen des Globulins zurückzuführen sind; die maximale Trübung scheint sich mit der Zeit, nach der wir die Röhrchen ablesen, nach rechts zu

verschieben; so finden wir sie nach 20 Minuten (Tab. II) bei einer Säurekonzentration von 0,04, nach 2 Stunden (Tab. I) bei 0,05, und nach 24 Stunden (Tab. III) bei 0,075 n-Säuregehalt. Dieser Umstand mag nicht darauf zurückgeführt werden, daß wir in den drei Versuchsreihen mit drei verschiedenen Seren zu tun gehabt haben, vielmehr wird diese zeitliche relative Verschiebung der maximalen Trübung in einer den Globulinen charakteristischen Eigenschaft ihre Ursache finden, worauf wir noch später zurückkommen werden.

Tabelle I.

Serum-Salzsäure.

Serie		1	2	3	4	5	6	7	8
	Serum ccm	10	10	10	10	10	10	10	10
	$^n/_{10}$-HCl ccm	—	0,2	0,5	1,0	—	—	—	—
	$^n/_1$-HCl ccm	—	—	—	—	0,2	0,5	1,0	—
	2,3 n-HCl ccm	—	—	—	—	—	—	—	1,0
	H_2O ccm	1	0,8	0,5	—	0,8	0,5	—	—
I	Nach 2 Stunden	—	—	—	—	(+)	+	(O)	—
II	5 fach verd. Alkohol 10 ccm: sofort	O	O	(+)	+	++	+++	kl	kl
	nach 12 Std.	+	+	$^1/_2$ cm N	$^1/_2$ cm N	$^1/_2$ cm N	1 cm N	kl	kl
III	Ausflußzeit, 22,2°, Sek.	283	284	287	286,8	288	295	352	—
IV	Koag.-Temp., eigene Methode, 90° Wasserbad	85,6	84,1	82,5	81,0	79,0	71,0	65,0	koagul. nicht
	Koag.-Zeit, Sek.	219	158	138	118	120	72	70	∞
	Beiläufige Konzentration der Säure in der Gesamtflüssigkeit, normal	O	0,002	0,005	0,01	0,02	0,05	0,1	0,23

Zeichenerklärung: kl = klar, N = Niederschlag, (O) = minimale Opalescenz, O = Opalescenz, StO = starke Opalescenz, (+) = minimale Trübung, +, ++, +++ = Trübungen, ×, ××, ××× = Flockungen verschiedenen Grades.

NB. Diese Zeichen sind nur in derselben horizontalen Reihe relativ zu verwenden, können somit mit anderen Reihen nicht unmittelbar verglichen werden.

In der Serie II der Tabelle I und II und in der Serie III der Tabelle III sind die Befunde der Alkoholfällung aufgezeichnet. Im allgemeinen nimmt die Trübung bzw. die Menge des Niederschlages bis zu einem gewissen Grade zu, um sodann bei stärkeren Säurekonzentrationen rasch oder sogar plötzlich abzufallen, und bei einer Säurekonzentration von 0,075 n entsteht durch den 3fach verdünnten Alkohol nicht einmal eine

Tabelle II[1]).

Serum-Salzsäure.

Serie		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Serum ccm	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	n-HCl ccm	—	0,25	0,30	0,35	0,40	0,50	0,75	1,0	—	—
	5 n-HCl ccm	—	—	—	—	—	—	—	—	0,25	0,30
	H_2O ccm	1	0,75	0,70	0,65	0,60	0,50	0,25	—	0,75	0,70
I	Nach 20 Minuten	—	—	(+)	(+)	+	StO	O	(O)	gelblich	gelblich
II	10 ccm 3fach verd. Alkohol zu 1 ccm Serum: sofort	O	+	+++	×	—	×	kl	kl	kl	kl
	nach 12 Stunden	$^1/_2$ cm N	6 cm N	4 cm N	3 cm N	1,5 cm N	$2^1/_2$ cm N	kl	kl	kl	kl
III	Ausflußzeit, 14,5°, Sekunden	346	343	(347)[2])	(348)[2])	—	343	380	432	—	—
IV	Koag.-Temp., eigene Methode, 90° Wasserbad	82,3	78,7	—	76,6	72,4	69,5	62,5	koagul. nicht	koagul. nicht	koagul. nicht
	Koagulationszeit, Sekunden	138	131	—	115	92	98	67	—	—	—
	Konzentration der Säure in der Gesamtflüssigkeit, normal	0	0,025	0,03	0,035	0,04	0,05	0,075	0,1	0,125	0,15

[1]) Zeichenerklärung s. bei Tabelle I. [2]) Diese Röhrchen wurden nachträglich eingesetzt.

Tabelle III[1]).

Serum - Salzsäure.

Serie		1	2	3	4	5	6
	Serum ccm	9	9	9	9	9	9
	n-HCl ccm	—	0,25	0,40	0,50	0,75	1,0
	H_2O ccm	1	0,75	0,60	0,50	0,25	—
I	Nach 24 Stunden	kl	(+)	(+)	(+)	+	kl
II	Koag.-Temp., Durchsichtigkeitsmeth., 80° Wasserbad	78,5	73,4	59	50	71	koagul. nicht
	Koag.-Zeit, Sekunden	73	34	—	11	34	—
III	10 ccm 3fach verd. Alkohol zu 1 ccm Serum: sofort	O	++	×	++	kl	kl
	nach 24 Std.	$^1/_2$ cm N	$^3/_4$ cm N	1 cm N	$^1/_4$ cm N	kl	kl
	Ausflußzeit des Alk.-Filtrates, 17,3°, Sekunden	541	536	535	525	567	—
IV	10 ccm dest. Wasser zu 1 ccm Serum: nach 30 Min.	O	++	×	O	(O)	—
	nach 24 Std.	O	$^1/_2$ cm N	$^1/_2$ cm N	O	(O)	—
	Ausflußzeit des wässerigen Filtrates, 17,7°, Sekunden	226	221	221	222	227	—
V	10 ccm 0,9% NaCl-haltiger Alkohol zu 1 ccm Serum: sofort	O	O	++	×	O	O
	nach 14 Std.	N	$^1/_2$ cm N	1 cm N	2 cm N	××× [2])	++ [3])
	Konzentration der Säure in der Gesamtflüssigkeit, normal	O	0,025	0,04	0,05	0,075	0,1

Opalescenz mehr, und zwar auch nach längerer Zeit nicht (Tab. III).

Es wird uns gewissermaßen interessieren, das Maximum dieser Niederschlagsbildung aufzusuchen; es ist am schärfsten in der Versuchsreihe 3 bestimmt und liegt hier nach Tabelle III, Serie III bei 0,04 n-Säuregehalt. In der Versuchsreihe I, (Serie II) ist es nicht deutlich ausgeprägt, es scheint jedoch bei 0,05 n, und in der Versuchsreihe II (Serie II) zwischen 0,035 und 0,05 n, also ebenfalls um 0,04 n zu liegen. Es sei für diese Betrachtungen nochmals wiederholt, daß das Auftreten der ersten Flockung ausschlaggebender ist als die Beobachtung der Niederschlagsmenge. Das Maximum derselben liegt zumeist beim Flockungsoptimum, und es bildet nur die Versuchsreihe 2 eine

[1]) Zeichenerklärung s. bei Tabelle I.

[2]) Das ganze Röhrchen ist mit einem flockigen, jedoch lockeren Niederschlag ausgefüllt.

[3]) Starke Trübung zufolge suspendierten Niederschlages.

Ausnahme, wo der größte Niederschlag bei dem 0,025 n-Säuregehalt lag (vgl. die Untersuchung des Niederschlages).

In Verfolgung unseres Zieles war uns natürlich geboten, auch die Qualität des Niederschlages zu untersuchen, jedoch wollen wir die Besprechung dieser Befunde weiter unten näher erörtern, hier sei nur so viel vorausgeschickt, daß der Niederschlag — wie es übrigens zu vermuten war — aus Globulinen besteht.

Die Koagulationstemperaturen wurden sowohl mit der Durchsichtigkeitsmethode, als auch mit der Viscositätsmethode bestimmt; namentlich ist die Durchsichtigkeitsmethode im Bereiche der angewandten mittleren Säurekonzentrationen verläßlicher, da mit der Zugabe der Säure auch der ganze Charakter der Koagulation sich allmählich ändert. Während wir beim nicht vorbehandelten Serum im Laufe der Hitzegerinnung mit einem der Gelatinierung ähnlichen Vorgang zu tun haben, tritt nach der Säurezugabe mehr und mehr eine charakteristische Ausflockung zum Vorschein, die in der Bildung einer dickbreiigen, pastösen Masse besteht. Die Beschaffenheit derselben hängt übrigens von der Art und Weise der Umrührung ab: bei geringer Umrührung entstehen grobe Ballen, die eine sozusagen wabige Struktur besitzen und kleine, mit einer serösen Flüssigkeit gefüllte Räume einschließen; diese Flüssigkeit zeigt starke Eiweißreaktion, enthält aber kein Globulin, sie stellt somit eine Albuminlösung dar. Bei gewaltiger Umrührung, z. B. mit einem Glasstab bei etwa 65°, entsteht dagegen eine stark viscöse, ölartige, trübe, nicht filtrierbare Flüssigkeit, die auch nicht zur Sedimentbildung zu bringen ist. Im übrigen haben hier bei den Salzsäureversuchen bis auf einen Punkt beide Methoden gleichmäßige Resultate geliefert. Man sieht, daß die Koagulationstemperatur nach Säurezusatz ziemlich rasch abfällt, um nach Überschreiten eines Minimums überhaupt nicht mehr zu koagulieren. Es ergibt sich jedoch bei dieser letzten Etappe ein merkwürdiger Unterschied zwischen den beiden Koagulationsmethoden.

Wir wollen hier aus unseren Betrachtungen die Versuchsreihe I ausschalten, da sie, wie es scheint, mit einem etwas höhere Säurekapazität aufweisenden Serum ausgeführt wurde. Zu unserem Vergleich eignen sich deshalb die Versuchsreihen II

und III besser. Die Koagulierbarkeit wird in beiden bei dem Säuregehalt 0,1 n aufgehoben (in I erst bei 0,23 n). Während nun in II (Viscositätsmethode) die Koagulationstemperatur bis zu diesem Punkte ständig sinkt, erfährt sie in III (Durchsichtigkeitsmethode) eine Steigerung gegenüber dem vorletzten Röhrchen. Noch deutlicher sind diese Verhältnisse aus den in Fig. 2

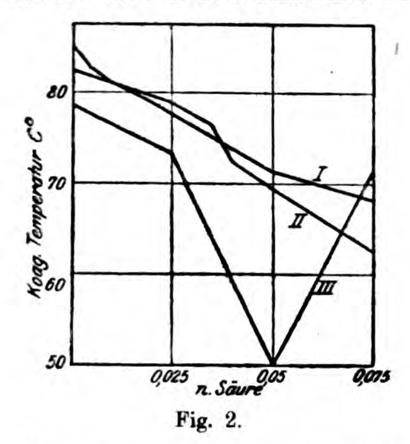


Fig. 2.

aufgezeichneten Kurven zu entnehmen: man sieht, daß, während anfangs beide Kurven parallel verlaufen, die „Durchsichtigkeitskurve“ plötzlich geradlinig in die Tiefe sinkt, um sobald wieder emporzusteigen, während die „Viscositätskurve“ erst später zu seinem Wendepunkt gelangt, um sodann geradlinig weiter nach unten zu verlaufen. Der tiefste Punkt der Kurve III liegt nicht, wie man eventuell vermuten könnte, beim Flockungsoptimum, sondern etwas rechts davon; dieser Umstand könnte dadurch erklärt werden, daß, wie Sörensen und Jürgensen[1]) bewiesen haben, sich die (H˙)-Konzentration im Laufe der Hitzegerinnung vermindert, wodurch dieser Punkt eigentlich einem weniger sauren Punkte, und namentlich etwa dem Flockungsoptimum entsprechen würde.

Diesen auffallenden Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden in bezug auf den Verlauf der Koagulations temperaturen, sind wir geneigt, in dem Sinn der Methoden zu suchen. Die Durchsichtigkeitsmethode stellt — wie schon Pauli[2]) bemerkte, nichts anderes dar als einen Maßstab für

[1]) Diese Zeitschr. **31**, 397, 1911.
[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. 78, 318.

die Fällbarkeit des Globulins, sei sie durch Änderungen in der Ionisation desselben oder durch andere Umstände herbeigeführt; dagegen gibt die Viscositätsmethode die Veränderungen des ganzen Gemisches insofern an, als dieselben nicht vorwiegend durch die Fällbarkeit der Globuline charakterisiert sind; tritt dieser Fall ein, wie z. B. in den Essigsäure- oder Milchsäureversuchen, so ist sie eben weniger oder gar nicht brauchbar; treten die mit keiner Viscositätssteigerung einhergehenden Flockungserscheinungen wieder in den Hintergrund, so wird sie wieder in ihre Rechte gesetzt. Was soll nun diese Erscheinung von diesem Gesichtspunkte aus bedeuten? Wir haben gesehen, daß der isoelektrische Punkt des Albumins bei einer stärkeren Säurekonzentration liegt als der des Globulins; bei einer langsamen Verstärkung der Säurekonzentration des Systems werden wir deshalb zuerst den isoelektrischen Punkt des Globulins erreichen, und wir werden denselben schon überschreiten, ehe wir zum isoelektrischen Punkt des Albumins gelangen; in dieser Etappe ist aber das Globulin schon wenigstens zum Teil gelöst und von geringerer Fällbarkeit, während die Koagulationstemperatur des Albumins sich ihrem Minimum nähert, bzw. dasselbe erreicht; wir werden somit eine Säurekonzentration erreichen müssen, bei der eine bereits geringere Fällbarkeit des Globulins mit der niedrigsten Koagulationstemperatur des Albumins zusammenfällt, und wir vermuten, daß dieser Unterschied durch diesen Umstand zu erklären wäre.

Einen experimentellen Beweis für diese Auffassung zu liefern, ist uns bis jetzt noch nicht gelungen. Wir haben ohne Erfolg versucht, bei diesem Punkte mit einem konzentrierteren Alkohol eine Fällung herzustellen, deren Niederschlag aus Albumin bestände, offenbar aus dem Grunde, weil die Alkoholfällbarkeit des Globulins noch immer größer ist als diejenige des schwer fällbaren Albumins. Eine Unterstützung unserer Auffassung könnten wir in dem Verhalten der Alkoholfällbarkeit desselben Röhrchens erblicken, die, wie wir gesagt haben, als ein Ausdruck der Globulinfällbarkeit anzusehen und dem Ergebnis der Durchsichtigkeitsmethode entsprechend ebenfalls aufgehoben ist; jedoch käme eventuell auch die oben erwähnte Verschiebung der Acidität als Folge der Hitzekoagulation auch hier in Betracht.

Die Koagulationszeit ändert sich mit der Koagulationstemperatur gleichsinnig, so daß sie eventuell anstatt dieser eingesetzt werden könnte.

Bevor wir noch auf die mit anderen Säuren angestellten Versuchsreihen übergehen, haben wir die Ergebnisse der Viscositätsbestimmungen zu besprechen. Die Viscosität bleibt in allen zwei untersuchten Fällen (Tab. I, II, Serie III) bis zu einem gewissen Aciditätsgrade sozusagen konstant. Dasselbe wurde bereits früher von Bence[1]), Korányi und Bence[2]) usw. gefunden. Erst bei höheren Säurekonzentrationen, und zwar nach dem Bereich des Flockungsoptimums, fängt die Viscosität an plötzlich zu steigen, und diese Steigerung fällt mit dem Zurückgehen der Alkoholfällbarkeit zusammen. Dieses Ergebnis, das unseren Erwartungen insofern nicht entspricht, als wir das dem isoelektrischen Punkte des Albumins entsprechende Minimum vermißten, jedoch wegen der Art und Weise der Viscositätsregulation um so mehr Interesse erweckt, soll später besprochen werden.

Versuche mit Essigsäure und Milchsäure.

Tabelle IV stellt zwei Versuchsreihen mit Essigsäure, Tabelle V und VI je eine mit Milchsäure dar. Wir wollen sie gleichzeitig beschreiben, da sie als schwache Säuren eine gewisse Ähnlichkeit untereinander aufweisen.

Das Fällungsoptimum des Essigsäureserums mit Alkohol (Tab. IV, Ser. II) liegt bei etwa 0,05 bzw. (Tab. IV, Serie V) 0,04 n-Säurekonzentration, jenes der Milchsäure in der Versuchsreihe VI (Serie I) bei 0,04 n, und in V (Serie II) scheint es bei einer bedeutend höheren Säurekonzentratien zu liegen; da wir aber mit der 5 n-Säure bereits starke Eiweißfällungen beobachtet haben, ist nicht ausgeschlossen, daß sich hier ebenfalls, zwar makroskopisch nicht wahrnehmbare, Eiweißfällungen geltend gemacht und das Bild gestört haben. Nach der Betrachtung der Niederschlagsmenge finden wir, daß das Flockungsoptimum des Globulins auch hier bei einer 0,5 n-Säurekonzentration sich befindet. Die mit diesen schwachen Säuren gewonnenen Fällungsoptima sind somit vom Fällungsoptimum der starken Salzsäure nicht wesent-

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1905.

[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. 110.

Tabelle IV[1]).

Serum-Essigsäure.

Serie		1	2	3	4	5	6	7	8
	Serum ccm	9	9	9	9	9	9	9	9
	n-Essigsäure ccm	—	0,25	0,40	0,50	0,75	1,0	—	—
	5 n-Essigsäure ccm	—	—	—	—	—	—	0,25	0,30
	H_2O ccm	1	0,75	0,60	0,50	0,25	—	0,75	0,70
I	Sofort	—	—	kl	(O)	O	(O)	kl	—
II	10 ccm 3fach verd. Alkohol zu 1 ccm Serum: sofort	O	×	×××	×××	×××	××	×	+++
	nach 12 Stunden	½ cm N	¾ cm N	2 cm N	2½ cm N	2 cm N	2½ cm N	3 cm N	¾ cm N
III	Ausflußzeit, 18,2°, Sekunden	317	317	316	319	317	320	324	326
IV	Koag.-Temperatur, Durchsichtigkeitsmethode, 72° Wasserbad	koaguliert nicht	koaguliert nicht	69,3	62,0	60,5	57,3	61,5	62,1
	Koag.-Temperatur, eigene Methode, 90° Wasserbad	84,9	79,8	—	—	—	—	—	—
	Koag.-Zeit, Sekunden	119	111	59	28	30	21	35	33
V	Ein anderes Serum, gleich behandelt: 10 ccm 3fach verd. Alkohol zu 1 ccm Serum: sofort	+	++	×	+++	++	+	+	—
	nach 20 Stunden	1 cm N	2½ cm N	1,7 cm N	2 cm N	4 cm N	6 cm N	—	—
	Konzentration der Säure in der Gesamtflüssigkeit, normal	0	0,025	0,04	0,05	0,075	0,1	0,125	0,15

[1]) Zeichenerklärung s. bei Tabelle I.

Tabelle V[1]).

Serum-Milchsäure.

Serie		1	2	3	4	5	6	7	8
	Serum ccm	9	9	9	9	9	9	9	9
	n-Milchsäure ccm	—	0,25	0,40	0,50	0,75	1,0	—	—
	5 n-Milchsäure ccm . . .	—	—	—	—	—	—	0,25	0,30
	H_2O ccm	1	0,75	0,60	0,50	0,25	—	0,75	0,70
I	Nach 30 Minuten	—	—	—	(O)	+	+	××× [2])	×××
II	3 fach verd. Alhohol 10 ccm { sofort . . .	(+)	+	++	+++	×	×	—	—
	nach 18 Std.	—	—	$2^1/_2$ cm N	3 cm N	—	$1^1/_2$ cm N	3 cm N	$3^1/_2$ cm N
	Ausflußzeit des alkohol. Filtrates, Sekunden . .	559	—	577	—	575	586	588	—
III	Ausflußzeit, 17,1°, Sek. .	347	350	354	360	362	365	373	—
IV	Koag.-Temperatur, Durchsichtigkeitsmethode, 80°, Wasserbad	78,6	75,0	68,5	66,0	57,0	57,0	58,0	59,0
	Koag.-Zeit, Sekunden . .	75	38	24	23	16	18	18	20
	Konzentration der Säure in der Gesamtflüssigkeit	O	0,025	0,04	0,05	0,075	0,1	0,125	0,15

lich verschieden; dagegen können wir hier eine nach längerer Zeit eintretende Ausflockung und kräftige Niederschlagsbildung im Bereiche der höheren Aciditäten beobachten, die zwar auch in den Salzsäureversuchen angedeutet sind, jedoch weit nicht so ausgeprägt zutage treten, wie in diesen mit den schwachen Säuren ausgeführten Versuchen. Wir haben somit zwei Maxima der Niederschlagsbildung vor uns: das erste würde dem durch Alkohol- oder auch Wasserzusatz (Tab. VI, Serie II) sogleich bemerkbaren Flockungsoptimum des Globulins entsprechen, und ein zweites, das erst nach längerer Zeit entsteht und sich unmittelbar nach dem Wendepunkt der Koagulationstemperaturkurve (Tab. IV und V, Serie II und IV) befindet. Auf eine mögliche Deutung dieses Befundes gehen wir später ein.

Die Koagulationstemperaturen und die mit ihnen parallel verlaufenden Koagulationszeiten weisen nach der Fig. 3 (Kurve IV, V) insofern eine Eigentümlichkeit gegenüber der auf dieses Koordinatensystem nochmals eingetragenen Salzsäurekurve

[1]) Zeichenerklärung s. bei Tabelle I.

[2]) 5 n-Milchsäure fällt das Eiweiß in irreversibler Weise; die ein mäßiges, flockiges Koagulum enthaltenden Röhrchen wurden filtriert.

Tabelle VI[1]).

Serum-Milchsäure.

Serie		1	2	3	4	5	6	7	8
	Serum ccm	9	9	9	9	9	9	9	9
	n-Milchsäure ccm	—	0,25	0,40	0,50	0,75	1,0	—	—
	5 n-Milchsäure ccm	—	—	—	—	—	—	0,25	0,30
	H_2O ccm	1,0	0,75	0,60	0,50	0,25	—	0,75	0,70
I	3 fach verdünnter Alkohol, 10 ccm zu 1 ccm Serum { sofort	+++	×	×××	××	××	×	(×)	+++
	nach 24 Std.	1/4 cm N	1/2 cm N	1 cm N	1 cm N	1 cm N	1 cm N	3 cm N	3/4 cm N
II	Destilliertes Wasser, 10 ccm zu 1 ccm Serum	(O)	—	×	—	++	(O)	(O)	(O)
	Nach 24 Stunden	++	StN	StN	N	N	+++	O	O
	Ausflußzeit des Filtrates, 17,9°, Sek.	222	220	219	219	220	222	222	—
III	3 fach verd. 0,9% NaCl-haltiger Alkohol, 10 ccm zu 1 ccm Serum { sofort	kl	kl	O	+	++	+++	××	+++
	nach 14 Std.	(N)	N	1/2 cm N	3/4 cm N	1 cm N	1 1/4 cm N	1 1/2 cm N	1 3/4 cm N
	Konzentration der Säure in der Gesamtflüssigkeit, normal	O	0,025	0,04	0,05	0,075	0,1	0,125	0,15

[1]) Zeichenerklärung s. bei Tabelle I.

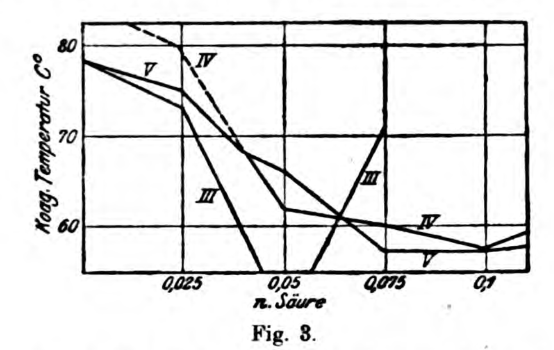


Fig. 3.

(Kurve III) auf, daß sie flacher verlaufen. Anfangs, bis zu der Konzentration 0,025 n befinden sie sich in paralleler Stellung, jedoch sinkt die Salzsäurekurve hier plötzlich in die Tiefe, während die Milchsäure- und Essigsäurekurve ihr viel weniger ausgesprochenes Minimum bei einer höheren Temperatur erreichen, um sich sodann allmählich zu erheben. Was das Verhalten dieses Wendepunktes zur Alkoholfällung anbelangt, haben wir hier — wie schon erwähnt — eine verstärkte Alkoholfällung vor uns.

Die Viscosität erfährt bei der Milchsäurereihe eine allmähliche geringe Steigerung (Hämoglobin?) (Tab. V, Serie III), dagegen bleibt sie in der Essigsäurereihe (Tab. IV, Serie III) bis zur Säurekonzentration von 0,125 Normalität fast unverändert, um von hier aus ein wenig anzusteigen.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die Frage der Eiweißionisation.

Diese Versuche haben uns zu der Einsicht geführt, daß die zu ähnlichen Untersuchungen in einem einfachen System vorteilhaft anwendbare Methoden, wie die Bestimmung der Viscosität, der Koagulationstemperatur und der Alkoholfällung in einem komplizierten System, wie es das Serum darstellt, nicht ohne weitere Bedenken zu gebrauchen sind. Wir haben schon angedeutet, daß eine jede Methode etwas für sich darstellt und keine Schlüsse des Eiweißgemisches auf die Eigenschaften gestattet. Sie spiegeln vielmehr oft nur das Verhalten einer einzigen Komponente wieder. So haben wir in der Alkoholfällbarkeit und in der Durchsichtigkeitsmethode der Koagulationstemperaturbestimmung eine die Fällbarkeit des

Globulins, in der Viscositätsmethode der Koagulationstemperaturbestimmung eine das Verhalten des Gemisches nur unter gewissen Umständen charakterisierende Methode kennen gelernt. Aus der Bestimmung der Viscosität schließlich läßt sich ohne weitere Überlegung kein Schluß auf unsere Fragestellung der Eiweißionisation ziehen.

Das erste, um einen Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen, war die Untersuchung des Niederschlages. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen führten im allgemeinen zu dem Ergebnis, daß — mit den gleich zu erwähnenden Ausnahmen — alle durch Alkoholfällung entstandenen Niederschläge aus Globulinen bestehen, wenigstens weisen sie den Globulinen charakteristische Löslichkeitsverhältnisse auf. Es besteht jedoch ein ebenfalls den Globulinen eigener Unterschied zwischen der Löslichkeit diesseits und jenseits des Flockungsoptimums, indem der Niederschlag des weniger saueren Gebietes und des Flockungsoptimums in Wasser unlöslich, in physiologischer Kochsalzlösung dagegen löslich, und der im stärker sauren Gebiet fällbare Niederschlag umgekehrt in Wasser löslich und in Kochsalzlösung unlöslich ist und nach einigem Stehen aus diesem genau so ausflockt, wie die wässerige Globulinsuspension des weniger sauren Gebietes[1]). Es muß jedoch bemerkt werden, daß sich die Niederschläge im Gebiete des Säureglobulins (also vom Flockungsoptimum rechts) — und zwar hauptsächlich die den 7. und 8. Röhrchen entsprechenden Essig- und Milchsäureniederschläge — nicht immer so typisch verhalten, wie etwa reine Globulinlösungen, indem sie auch in Wasser schwerer löslich sind als beim isoelektrischen Punkt durch Wasserverdünnung gefälltes und sodann mit wenig Säure aufgelöstes Säureglobulin. Dies mag jedoch seinen Grund in einer sekundären Alkoholdenaturierung haben. Jedenfalls steht so viel fest, daß sich der Niederschlag vom Flockungsoptimum links wie Alkaliglobulin und rechts wie Säureglobulin verhält, und somit ist auch gesichert, daß das Flockungsoptimum dem des Globulins entspricht. Das Säureglobulin hat also die Eigenschaft, mit Neutralsalzen ausgeflockt zu werden, während das Alkaliglobulin in denselben löslich ist; dieses Verhalten könnte wenigstens

[1]) Vgl. Hardy, l. c.

zum Teil die Erklärung der allgemein, jedoch am deutlichsten in den Essig- und Milchsäureversuchen ausgeprägten Erscheinung geben, daß die Menge der Globulinniederschläge im Gebiet des Säureglobulins nach einer geringen Abnahme in den aufeinander folgenden Röhrchen sich wieder vermehrt. Es kommt hier offenbar zu einer Salzwirkung[1]), wie auch die in der Tabelle VII angeführten Versuche demonstrieren, in denen die Fällung anstatt mit einem wasserverdünnten Alkohol mit einem kochsalzhaltigen vorgenommen wurde. Es zeigt sich, daß die Fällung vom Flockungsoptimum links (Röhrchen Nr. 4) geringer ist als in den rechts vom Flockungs-

Tabelle VII.

Fällungen mit 0,9% NaCl-haltigem, 3fach verdünntem Alkohol.

		1	2	3	4	5	6	7	8
Serum		9	9	9	9	9	9	9	9
n-Säure		—	0,25	0,40	0,50	0,75	1,0	—	—
5 n-Säure								0,25	0,30
H_2O		1	0,75	0,60	0,50	0,25	—	0,75	0,70
HCl-Serum: 10 ccm NaCl-Alkohol zu 1 ccm Säure-Serum	sofort	(0)	0	+++	×	+	0		
	nach 14 Std.	N.	1/2 cm N	1 cm N	2 cm N	6 cm N	+++		
Milchsäure-Serum: 10 ccm NaCl-Alkohol zu 1 ccm Säure-Serum	sofort	kl.	kl.	0	+	++	+++	×	+++
	nach 14 Std.	×	××	1/2 cm N	3/4 cm N	1 cm N	1 1/4 cm N	1 1/2 cm N	1 3/4 cm N

optimum stehenden Röhrchen. — Eine weitere Möglichkeit der Erklärung dieser Erscheinung könnte auch in der entgegengesetzten Ladung des Säureglobulins und des erst bei einer höheren Acidität zu seinem isoelektrischen Punkt gelangenden Albumins in dem Sinne zu suchen sein, wie sie von Pekelharing und Ringer[2]), Feinschmidt[3]) und vor allem von Michaelis und Davidsohn[4]) für Nucleinsäure und Albumingemische usw. entwickelt wurde. Falls wir auf das Verhalten

[1]) Auf dieselbe Ursache sollte auch die oben erwähnte Erscheinung zurückgeführt werden, daß auch die nur mit der Säure beschickten Sera ihre relative Trübung mit der Zeit nach rechts verschieben.

[2]) Zeitschr. f. physikal. Chem. 75, 228, 1912.

[3]) Diese Zeitschr. 38, 244, 1912.

[4]) Diese Zeitschr. 39, 496, 1912 und 54, 323, 1913.

der Viscosität stützend richtig vermuten, daß das Albumin noch nicht zu seinem isoelektrischen Punkte gelangt ist und infolgedessen eine negative Ladung besitzt, so wäre diese Vorstellung plausibel. Dem möglichen Einwand, daß bei diesem verhältnismäßig großen Säureaufwand eine so feine Abstufung der $(H^{\cdot})$-Konzentration, wie es dem Unterschied zwischem dem isoelektrischen Punkte des Globulins und des Albumins entsprechen würde, kaum möglich sei, können wir die Befunde von Hardy[1]) und Robertson[2]) entgegenhalten, nach denen die Globuline eine große Säuremenge zu neutralisieren imstande sind, und daß diese Menge außerdem für schwache Säuren erheblich größer ist als für starke Säuren (z. B. für Essigsäure 5 mal so groß wie für Salzsäure) und noch dazu mit der Säurekonzentration wächst. Somit stellen die Globuline einen ähnlichen Puffer wie die Carbonate dar und können die $(H^{\cdot})$-Konzentration ebenfalls fein abstufen. Derselbe Umstand ist auch verantwortlich dafür, daß die vom Flockungsoptimum in der Richtung der sauren Seite verfolgte Viscositätssteigerung, Koagulationstemperaturerhöhung usw. erst nach größeren Mengen der schwachen, und kleineren der starken Säuren eintritt.

Von diesem allmählich entstehenden Säureglobulinniederschlag sei noch bemerkt, daß es sich auch makroskopisch von dem rascher entstehenden Alkali-Globulinniederschlag unterscheidet; während letzterer gelblichweiß und mehr klebrig ist, ist ersterer bläulichweiß und spröde, ein Umstand, der auf die feinere Körnung dieses Niederschlages schließen läßt [vgl. Pauli[3])].

Außer diesem Globulinniederschlag haben wir bei der Untersuchung gelegentlich auch einen zweiten und zwar in den Versuchsreihen II (Röhrchen 2) und V (Serie V, Röhrchen 1), gefunden. Dieser löste sich glatt in Wasser auf und schied auch bei längerem Stehen keine Flocken aus. Wir haben uns jedoch später vergeblich bemüht, diesen eventuell aus Albumin bestehenden Niederschlag zu reproduzieren und können ihn infolgedessen in unseren Betrachtungen nicht berücksichtigen. Es ist auffallend, daß diese Eigenschaft des Niederschlages in

---

[1]) l. c.

[2]) Die physikal. Chem. der Proteine. Steinkopf 1912, S. 77 ff.

[3]) Arch. f. d. ges. Physiol. 78, 320.

der Versuchsreihe II mit dem Maximum der Niederschlagsbildung zusammenfällt.

Es handelt sich nun weiter darum, festzustellen, was diese Flockungserscheinungen infolge Säurezusatz bedeuten? Diesbezüglich können die Ergebnisse der Alkoholfällungen und der Koagulationstemperaturbestimmungen, vor allem diejenige der Durchsichtigkeitsmethode gemeinschaftlich behandelt werden, da es sich bei den letzteren offenbar um eine durch Hitze beschleunigte Ausflockung des Globulins handelt. [Vgl. auch Pauli[1], [2]).]

Diese Fällbarkeit muß nun aus zwei Gesichtspunkten behandelt werden. Unseren früheren Auseinandersetzungen entsprechend kann es sich hier nur um die Zurückdrängung einer Ionisation des Globulins handeln. Ist das Globulin ionisiert, so kann es sich in hydratisiertem oder in nicht hydratisiertem Zustande befinden; durch Zurückdrängung der Ionisation muß die Fällbarkeit in beiden Fällen größer sein, jedoch würde es sich im ersten Falle um einen emulsoidartigen, im letzteren um einen suspensoidartigen Zustand des Globulins im Serum handeln. Die Frage läßt sich durch einen Vergleich zwischen der Viscosität und der Koagulationstemperatur des Serums entscheiden. Wir haben gesehen, daß die Viscosität des Serums nach dem Säurezusatz so zu sagen konstant bleibt. Wir können nun — einen emulsoidartigen Zustand des Globulins angenommen — uns vorstellen, daß der Wert der Serumiscosität aus zwei Komponenten zusammengesetzt ist und zwar aus jener der Albuminfraktion und aus jener der Globulinfraktion. Die Summe oder die Resultante beider Komponenten würde die Viscosität des ganzen Systems ergeben, da wie bekannt, die Salze an und für sich zur hohen Viscosität der Eiweißlösung kaum etwas beitragen würden und die anderen etwa anwesenden eiweißartigen Körper für unsere Betrachtungen ihrer kleinen Menge wegen belanglos sind. Wird nun die etwa vorhandene Hydratation des Globulins zurückgedrängt, so muß sich nach unseren theoretischen Anschauungen seine Viscositätskomponente vermindern. Finden wir nun die Viscosität des Systems bei einer angenommenen Hydratation des Globulins konstant, so könnte dies

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. 78, 318.

[2]) Beitr. zur chem. Pathol. u. Physiol. 10, 74 ff.

nur auf die Weise zustande gekommen sein, daß sich die Viscosität der anderen, der Albuminkomponente gleichzeitig vergrößert hätte. Es wäre allerdings dieser Fall mit unserem theoretischen Wissen sehr schwer in Einklang zu bringen, da, wie wir gesehen haben, bei einer Säurezutat das Albumin sich seinem isoelektrischen Punkte ebenfalls nähern würde, und wir sollten in diesem Falle den Feststellungen von Michaelis und Davidsohn[1]), sowie von Pauli und Wagner[2]) entsprechend eine Herabsetzung der Albuminviscosität erwarten.

Experimentell der Frage näher zu treten, stößt auf große Schwierigkeiten, und der Weg, den wir zu diesem Zwecke eingeschlagen haben, schien uns zufolge der hohen Viscosität des Alkohols, die geringe Viscositätsschwankungen der sowieso verdünnten Serumeiweißkörper verdecken könnte, nicht ganz zuverlässig; er lieferte jedoch brauchbare Resultate. Wir sind auf die Weise vorgegangen, daß wir den Globulinanteil, wenigstens den größten Teil desselben, durch Alkohol fällten und die Viscosität des alkoholischen Filtrates untersuchten; in zwei Fällen haben wir, um die Alkoholviscosität auszuschalten, die Fällung mit Wasserverdünnung vorgenommen und das Filtrat untersucht. Die Viscosität der Filtrate blieb mit ganz geringen Schwankungen konstant, es zeigte eher eine geringe Abnahme in der Nähe des Flockungsoptimums, (Tab. III Serie III und IV, Tab. V Serie II, Tab. VI Serie II), nur in der Versuchsreihe V, wo die Viscosität des Serums an und für sich anstieg, erhöhte sich auch die Viscosität des alkoholischen Filtrates (Tab. V Serie II). Dieser Versuch zeigt gleichzeitig die Brauchbarkeit der Methode an.

Die Viscosität der nicht alkoholfällbaren, dem Albuminanteil entsprechenden Fraktion bleibt somit fast konstant und wird durch die in der Globulinfraktion entstehenden Änderungen kaum beeinflußt und steigt erst dann, wenn die Viscosität des Serums an und für sich ansteigt. (Die erwartete Viscositätserniedrigung beim isoelektrischen Punkte des Albumins wird offenbar durch die bereits zufolge übermäßiger Säurewirkung emporsteigende Viscosität des Globulins bei diesem Punkte verdeckt.) Dieser Punkt führt uns nun zu der zweiten Betrachtungsweise, namentlich zu dem suspensoidartigen Charakter der Serumglobulinlösung. — Es ist

[1]) l. c.
[2]) l. c.

bekannt, daß Suspensoide die Viscosität des Systems wenigstens bis zu einem gewissen Grade nicht ändern und die Viscosität einer Lösung in diesem Falle einzig und allein von der Viscosität des Lösungsmittels abhängt. Ist dieses Lösungsmittel eine Albuminlösung, so werden sich nur die Zustandsänderungen des Albumins in Viscositätsänderungen des Systems äußern, während die Änderungen in der suspensoidartig dispersen Phase keine Änderungen der Viscosität herbeiführen werden. Die Viscosität eines Kolloidgemisches scheint von beiden Komponenten nur insofern abhängig zu sein, als beide Phasen Emulsionskolloide darstellen. [Höber[1].] Die Ähnlichkeit dieser Betrachtungsweise mit dem Verhalten des Serums als Albumin-Globulinmischung ist unverkennbar.

Auf Grund der soeben entwickelten Überlegungen kommen wir nun zu der Schlußfolgerung, daß das Globulin im Serum ionisiert, jedoch nicht hydratisiert ist. Demgegenüber gibt Hardy[2]) an, daß das Globulin im Serum nicht ionisiert ist. Hardy hat nachgewiesen, daß die Serumproteine im elektrischen Felde nicht wandern, dagegen in ihm durch verschiedene Eingriffe, wie Säurezusatz oder Verdünnung mit Wasser ein geladener Anteil (Globulin) erscheint, und schließt daraus, daß die Eiweißstoffe im Blutserum nicht in ihre Anteile gespalten sind, vielmehr eine komplexe Einheit darstellen, welche durch diese Einflüsse gesprengt wird; für diesen Komplex hat sodann Robertson[3]) auch eine Formel konstruiert. Unsere Versuche gestatten es nicht, zu diesen Befunden eine Stellung zu nehmen, es mag nur so viel bemerkt werden, daß dieselben sprengenden Einflüsse auch in vivo höchstwahrscheinlich auftreten werden. Aus den Befunden Hardys möchten wir noch hervorheben, daß das Serum ein sehr großes Lösungsvermögen für Globulin besitzt und ist infolgedessen mit Globulin nicht gesättigt.

Ist nun das Globulin im Serum nicht hydratisiert und übt auf die Viscosität desselben infolgedessen keinen Einfluß aus, so gelangen wir unwillkürlich zu der Vermutung, daß daß Globulin mindestens in dem Falle, wenn sich Säurewirkungen geltend machen, im

---

[1]) Oppenheimers Hdb. d. Biochem. II, 2, S. 13.

[2]) l. c.

[3]) l. c.

Serum suspensoidartig gelöst ist. Nehmen wir noch dazu, daß es zur Bildung grober Aggregate neigt (Hardy), daß es im höchsten Grade instabil ist und demzufolge durch verschiedene Einflüsse leicht ausgefällt wird, daß es sich im Blutserum sehr leicht löst, daß das Serum von ihm größere Mengen aufnehmen kann, so werden wir in dieser Auffassung noch mehr verstärkt.

Zur Erhärtung dieser Auffassung haben wir einen Gegenversuch angestellt, in dem wir nachzuweisen suchten, daß die Viscosität des Blutserums nicht nur durch die Fällung, sondern auch durch Auflösung des Globulins im Serum nicht beeinflußt wird. Dieser Versuch führte jedoch zu keinem entscheidenden Ergebnis; der Grund liegt vielleicht in dem gleich zu erwähnenden eigentümlichen Verhalten des gefällten Globulins. — Wir haben das Globulin aus einer größeren Serummenge bei seinem Flockungsoptimum durch Wasserverdünnung gefällt, zentrifugiert, mit Wasser gewaschen, bis zum Flockungsoptimum angesäuert und nach kräftiger Zentrifugierung im Serum aufgelöst. Die Lösung ging sehr rasch vor sich, das Serum blieb klar. — Die Viscosität des Serums wies eine geringe Erhöhung auf (von 5′55″ auf 6′2″ bei 17°). Nachdem aber in diesem Versuche die durch den Wassergehalt des Globulinniederschlages hervorgerufene Verdünnung nicht in Betracht gezogen wurde, haben wir weitere quantitative Versuche ausgeführt, und zwar wurde die Globulinzutat mit einer Gelatinezutat verglichen, um den Einfluß eines suspensoidartig gelösten Stoffes, dem eines emulsoidartig gelösten gegenüberzustellen; zu 9 ccm Serum kam 1 ccm der Globulinaufschwemmung mit einem Trockenrückstand von 0,08 g, bzw. 1 ccm Wasser. Die Ausflußzeit erhöhte sich von 5′30″ auf 5′37″. Andererseits wurde in 10 ccm Serum 0,1 g käufliche Gelatine aufgelöst; die Lösungen waren auch nach 24 Stunden nicht vollständig, es schwebten aufgequollene Gelatinestückchen in der Flüssigkeit, trotzdem wies die Ausflußzeit des filtrierten Serums eine Erhöhung von 5′50″ auf 6′40″ auf; daß es sich hier nicht etwa um eine Säurewirkung der Gelatine gehandelt hat, wurde in einem besonderen Versuche nachgeprüft: das Serum zeigte nach Säurezugabe keine Änderung der Viscosität. — Die Viscosität des Serums wird demzufolge durch die emulsoidartig gelöste Gelatine unver-

gleichbar stärker erhöht als durch etwa dieselbe Menge des suspensoidartig gelösten Globulins. — Daß die Auflösung des gefällten Globulins doch nicht ganz ohne Wirkung auf die Viscosität des Serums ist, kann seinen Grund in einer mit der Fällung einhergehenden Zustandsänderung des Globulins haben, wie folgender Versuch zeigt. Wird der gefällte, undurchsichtige, grobbreiige Globulinniederschlag zum Trocknen ausgebreitet, so ändern sich nach einer gewissen Frist seine Eigenschaften plötzlich: es bildet sich ein glasiger, durchsichtiger Trockenrückstand, der eine auffallende Ähnlichkeit mit der trockenen Gelatine aufweist. Schon das optische Verhalten allein weist darauf hin, daß das Globulin mit seinem spärlichen Aufschwemmungswasser in einen engeren Zusammenhang getreten ist; der Vorgang spielt sich bei einem bestimmten Moment auch viel rascher ab, als es einer einfachen Austrocknung entsprechen würde. Das Globulin ist nunmehr gelatiniert und verhält sich auch weiterhin vielmehr der Gelatine als dem frisch gefällten, groben Globulinniederschlag ähnlich. Es löst sich nunmehr weder im Serum noch in Wasser so rasch und nie vollständig auf; Serumlösungen dieser Substanz schäumen kräftig und weisen auch eine der Gelatineserumlösung entsprechende oder dieselbe sogar übertreffende Viscositätserhöhung auf. Während z. B. 0,02 g Gelatine in 10 ccm Serum gelöst eine Erhöhung der Ausflußzeit von 5′ 43″ auf 5′ 50″ herbeiführten, hatte dieselbe Menge des gelatinierten Globulins in derselben Menge Serum gelöst die Ausflußzeit desselben Serums auf 5′ 57″ erhöht. 0,1 g dieser Substanz in 10 ccm Serum verursachte eine Steigerung der Ausflußzeit von 5′ 50″ auf 6′ 52″ (dieselbe Menge Gelatine auf 6′ 40″). Es könnte nun sein, daß die soeben beschriebene Zustandsänderung des Globulins bereits früher einzutreten beginnt und die bei der Auflösung des gefällten Globulins stets zu beobachtende, wenn auch geringfügige Viscositätserhöhung des Serums mit dieser Zustandsänderung zusammenhängt.

Bezüglich der Albuminfraktion sind wir durch unsere Versuche zu keinem sicheren Schluß gekommen, da ihre etwa abgelaufenen Zustandsänderungen durch das Globulin verdeckt wurden. Es läßt sich nur so viel vermuten, daß der Albuminanteil durch die Säure erst dann angegriffen wird, wenn die

ganze Regulationsvorrichtung der (H˙)-Konzentration gänzlich erschöpft ist. Vielleicht könnte aus der Tatsache, daß NaCl die Viscosität des Serums zunächst herabsetzt (Tab. VIII), darauf geschlossen werden, daß die Albuminfraktion ionisiert ist, jedoch sollte das entgegengesetzte Verhalten der Koagulationstemperatur etwa durch die genauere Analyse der Fraktionenbeteiligung auseinandergesetzt werden.

Die (H˙)-Konzentrationsregulierung.

Alle die beschriebenen Erscheinungen hängen naturgemäß mit der Frage der (H˙)-Konzentrationsregulierung des Blutes streng zusammen, und insofern als die obigen Auseinandersetzungen eine biologische Bedeutung anstreben, stehen sie u. a. auch mit dieser und mit der Frage der Viscositätsregulation des Blutes in Beziehung. Ich möchte deshalb, ohne mich in die verwickelte Frage näher einzulassen, über den Mechanismus dieser Reguliervorrichtung einige Worte verlieren. In der Erhaltung der Neutralität wird nach Henderson[1]) der erste Platz den Carbonaten, der zweite den Phosphaten eingeräumt, und nach demselben Forscher spielen die Proteine in der Neutralitätserhaltung eine untergeordnete Rolle, obwohl es zugegeben wird, daß ihnen diesbezüglich ebenfalls eine gewisse Bedeutung zukommen könnte. — Nun gestatten unsere Versuche, auf zwei Detailfragen eine Antwort zu geben: ob nämlich bei der Säureneutralisation den Proteinen noch vor der Erschöpfung des Carbonat-Phosphat-Systems eine Bedeutung zukommt und ob bei dieser Gelegenheit alle oder welche Proteinfraktionen in Betracht kommen können.

Wir haben gesehen, daß durch Säurezugabe die Fällbarkeit der Globuline steigt; dies beruht darauf, daß sie Säure binden und zu ihrem isoelektrischen Punkte näher rücken; wir haben weiter gefunden, daß ein Säurebindungsvermögen bis zu gewissen Grenzen nur den Globulinen zukommt, während die Albumine erst in letzter Instanz angegriffen werden. Unter den Proteinfraktionen würden somit für eine physiologische Säureneutralisation nur die Globuline in Betracht kommen (Sertoli).

Bezüglich der ersteren Fragestellung sehen wir aus unseren Kurven, und zwar aus der Kurve I in Fig. 2, in der eine mit

---

[1]) Erg. d. Physiol. 8, 1909.

geringen Säurezutaten ausgeführte Versuchsreihe dargestellt ist, daß die Koagulationstemperatur bereits bei der geringsten Säurewirkung zu sinken beginnt, und dies würde nach unseren obigen Auseinandersetzungen soviel bedeuten, daß die Globulinfraktion schon durch die kleinsten Säuremengen angegriffen wird. Diese Säurekonzentration liegt niedriger als zur Erschöpfung des Neutralisationsvermögens der Bicarbonate nach den Angaben von Henderson notwendig wäre. Die Bicarbonate in 100 ccm Blut sollen beim Übergehen von der Reaktion $H = 0{,}37 \cdot 10^{-7}$ zur Reaktion $1{,}00 \cdot 10^{-7}$ 100 ccm $^{n}/_{100}$-HCl neutralisieren[1]), die Erschöpfung würde dementsprechend erst nach dem 4. Röhrchen unserer erwähnten Versuchsreihe eintreten, jedoch ist bei dieser Säurezugabe die Koagulationstemperatur bereits um 4,6 Grad gesunken. Anderen Einflüssen konnte das Herabsinken der Koagulationstemperatur kaum zugeschrieben werden. Es könnte sich außer der direkten oder indirekten Säurewirkung höchstens um Bildung von Salzen, also in diesem Falle z. B. von Chloriden handeln. Jedoch wirkt z. B. NaCl, wie aus der Tabelle VIII ersichtlich, gerade in entgegengesetztem Sinne auf die Koagulationstemperatur des Serums ein. Dasselbe konnten auch Pauli und Handovsky[2]) an ihrem amphoteren Eiweiß feststellen.

Tabelle VIII.

Serum-Kochsalzlösung.

	1	2	3	4	5
Serum ccm	9	9	9	9	9
n-NaCl-Lösung ccm	—	0,25	0,50	0,75	1,0
H_2O ccm	1,0	0,75	0,50	0,25	—
Ausflußzeit 14,1° Sek.	445	443	439	440	442
Koag.-Temperatur (eigene Method.) 90° Wasserbad	79,5	79,8	79,9	79,8	79,5
Konzentration des NaCl in der Gesamtflüssigkeit, normal	0	0,025	0,05	0,075	0,1

Es soll aber durch diese Auseinandersetzung die den Carbonaten zukommende hohe Bedeutung nicht bestritten, sondern nur so viel ausgesagt werden, daß die Regulationsvorrichtung nicht stufenweise in Aktion tritt, wie es Hen-

[1]) Nach Robertson, l. c. S. 189.

[2]) Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 11, 415, 1908.

derson haben wollte, sondern alle Komponenten derselben vermutlich nach einem gewissen Verteilungsgesetz gleichzeitig in Anspruch genommen werden, und daß den Eiweißstoffen und namentlich den Globulinen eine höhere Bedeutung diesbezüglich zukommt, als nach der Auffassung von Henderson zu erwarten wäre. — Es sei noch bemerkt, daß der erste Wendepunkt der Kurve III in Fig. 2 bei der Säurekonzentration 0,025 n wahrscheinlich die Erschöpfung der Carbonat-Phosphatregulierung anzeigt.

Zusammenfassung.

Überblicken wir nun das ganze vor uns liegende theoretische Material und unsere Versuchsergebnisse, so kommen wir zu den folgenden Schlüssen:

Die Viscosität des Blutserums bleibt, wie schon früher bekannt war, durch die Einwirkung von Säuren bis zu einen gewissen Grade unbeeinflußt, dagegen sinkt unter den gleichen Umständen die Koagulationstemperatur und steigt die Alkoholfällbarkeit. Die zwei letzteren Erscheinungen sind auf die in der Globulinfraktion eintretenden Änderungen zurückzuführen, während die Albuminfraktion anscheinend weitgehend unverändert bleibt; wenigstens weisen die alkohollöslichen Eiweißstoffe dem Verhalten des ganzen Systems entsprechend höchstens eine unwesentliche Änderung in ihrer inneren Reibung auf.

Die in der Globulinfraktion auftretenden Veränderungen können nur auf eine Zurückdrängung der Ionisation des Globulins zurückgeführt werden, und es kann demzufolge darauf geschlossen werden, daß die Globuline im Serum in einem ionisierten Zustande anwesend sind. Theoretische Überlegungen gestatten weiter die Vermutung auszusprechen, daß die Globuline im Serum nicht hydratisiert sind, also nicht emulsoidartig, vielmehr suspensoidartig gelöst sind.

Hinsichtlich des Zustandes der Albuminfraktion läßt sich nichts Bestimmtes aussagen.

Bezüglich der Regulierung der aktuellen Reaktion und der inneren Reibung wird auf die Bedeutung der Proteine im allgemeinen und auf die der Globuline im besonderen hingewiesen.

Es wird eine neue Methode zur Bestimmung der Koagulationstemperatur des Blutserums beschrieben.

Über die sekretorische Tätigkeit des Froschmagens.

Von

Felix Boenheim.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Rostock.)

(Eingegangen am 23. Mai 1918.)

1. Einleitung.

Die Vorgänge der Resorption und Sekretion im Magendarmtraktus werden in neuerer Zeit von einer Gruppe Autoren rein chemisch-physikalisch erklärt, also durch Vorgänge, mit denen man die Versuche am toten Material deutet (Osmose, Diffusion, Imbibition, Quellung usw.). Eine zweite Gruppe von Autoren vertritt dagegen den Standpunkt, daß daneben auch „physiologische“ Kräfte im Organismus eine Rolle spielen, d. h. Kräfte, die allein der lebenden Zelle zukommen. Als Vertreter der ersten Anschauung sei Martin H. Fischer genannt, für die zweite Gruppe Heidenhain und von neueren O. Cohnheim.

Cohnheim[1]) experimentierte zum größten Teil bei lebenden Tieren an einer abgebundenen Darmschlinge (Katze und Octopoden). Er brachte in den Darm eine isotonische Zuckerlösung bzw. eine Kochsalzlösung. Dabei stellte er fest, daß die Kochsalzlösung, in das Intestinum gebracht, zum Teil aus dem Darm verschwand. Dagegen fand er niemals Kochsalz im Darm, wenn dieser mit einer kochsalzfreien Lösung gefüllt worden war. Schließlich machte er noch den Versuch, eine Darmschlinge zu exstirpieren und sie, wie auch das Gefäß, in das er die Darmschlinge brachte, mit derselben Kochsalzlösung zu füllen. Bei dieser Versuchs-

[1]) Cohnheim, Versuche am isolierten überlebenden Dünndarm. Zeitschr. f. Biol. **38**, 1898. — Ders., Resorption im Dünndarm und in der Bauchhöhle. Zeitschr. f. Biol. **37**, 1897. — Ders., Der Mechanismus der Darmresorption bei den Octopoden. Zeitschr. f. physiol. Chemie **35**, 1902.

anordnung (also ohne osmotischen Druckunterschied) verschwanden 23, bzw. 14, bzw. 10 ccm aus dem Darminhalt. Diese Verschiedenheit in der Richtung des Stromes, unabhängig vom osmotischen Druck, besteht nach Cohnheim nur bei Verwendung einer lebenden Membran. Sie ist „einzig und allein an die Integrität der Darmwand gebunden. Die Darmwand ... besitzt also die Fähigkeit, einen Flüssigkeitsstrom hervorzurufen, der, immer nur in einer und derselben Richtung verlaufend, Wasser und die in ihm gelösten Bestandteile aus der Darmwand heraus ... transportiert". Ist dagegen die Darmwand abgetötet, so findet nur ein Diffusionsaustausch statt, nicht aber wird Darminhalt resorbiert.

Zu einem ähnlichen Resultat kommt Reid[1]). Er spannte in physiologischer Salzlösung eine Membran auf und beobachtete das Steigen bzw. Sinken der Flüssigkeitsspiegel auf beiden Seiten. Dabei stellte er fest, daß die Verschiebung von dem Zustande der Zellen abhing, d. h. er konnte eine Verschiebung durch die Magenschleimhaut nur dann feststellen, wenn das Tier vor dem Tode gefüttert worden war und die Zellen sich daher im Zustande der Digestion befanden. In seinem Versuch 5, den er an der Magenschleimhaut einer Schildkröte anstellte, die vor dem Tode gefüttert worden war, fand er ein Sinken der Außenflüssigkeit bei entsprechendem Steigen der Innenflüssigkeit, d. h. eine Sekretion. In einem Kontrollversuch an einem hungernden Tier (einem Winterschläfer) ergab sich ein leichtes Sinken beider Flüssigkeitsspiegel, bedingt durch Imbibition. Reid fand also, „that the mucosa of the intestine of the rabbit would only give evidence of fluid transport of ‚physiological' origin when taken from an animal in full digestive activity". Dies hängt seiner Meinung nach mit seiner Versuchsanordnung zusammen, nämlich mit der niedrigen Temperatur und dem Sauerstoffmangel, unter dem sich die Schleimhaut befindet.

Mit der Frage, ob die Stromrichtung wirklich von der Lebensfunktion der Zellen abhänge, beschäftigte sich Hamburger[2]). Neben Darmschleimhaut, Muscularis, Serosa-Muscularis, Pleuropulmonalis und Fruchthüllen untersuchte er die Mucosa des Labmagens von Rindern. Nur auf diese Versuche sei hier eingegangen. Das Tier war 10 Stunden vor Beginn des Versuches getötet worden, im zweiten Versuch 34 Stunden vorher, ebenso im dritten Versuch. Hier hatte er die Magenschleimhaut außerdem, um sicher zu sein, daß sie nicht mehr lebte, für 5 Minuten in 0,9%ige Kochsalzlösung von 95° getaucht. Die so vorbereitete Schleimhaut wurde über einen offenen Zylinder gespannt, der in den beiden ersten Versuchen mit 10 ccm einer künstlichen Lösung von käuflichem Pepsin in 0,3%ige Salzsäurelösung gefüllt wurde, im dritten Versuch mit einer Lösung von Pepsin in 0,9%ige Kochsalzlösung. An diesen Zylinder lehnte jederseits ein anderer Zylinder, der mit 4 ccm einer 0,0%igen Kochsalzlösung beschickt worden war. Hamburger beob-

[1]) Reid, Transport of fluid by Epithelia. Journ. of Physiol. **26**, 1901.

[2]) Hamburger, Permeabilität von Membranen in zwei entgegengesetzten Richtungen. Diese Zeitschr. **11**, 1908.

achtete nun in allen Versuchen (mit einer einzigen, wahrscheinlich zufälligen Ausnahme bei einem Versuch mit Darmschleimhaut), daß die Größe der eintretenden Verschiebung durch eine tote Tiermembran für Wasser und Pepsin sowohl als auch in den wenigen darauf untersuchten Fällen für Chlor und Glucose davon abhängig war, ob die Schleimhautfläche dem Innenzylinder oder dem Außenzylinder zugekehrt war. Die Richtung der größeren Verschieblichkeit ist in seinen Magenversuchen Bindegewebe-Epithel. Da Hamburger diese Beobachtung nicht nur an Membranen aus dem Darmtraktus machte, sondern auch an den anderen erwähnten Membranen, so lehnt er den Gedanken ab, eine spezifische Struktur hierfür verantwortlich zu machen. Hamburger ging nun dazu über, an künstlichen zweischichtigen Membranen (Pergament-Chromateiweiß bzw. Pergament-Kollodium) seine Versuche zu wiederholen. Auch hierbei beobachtete er, daß diese doppelschichtigen künstlichen Membranen eine Verschiebung in einer Richtung besser und leichter eintreten lassen. Aus diesen Versuchen muß man m. E. entgegen Hamburger schließen, daß es die Strukturverschiedenheit der beiden Schichten ist, die, vielleicht erklärbar mit dem Traubeschen Haftdrucktheorem, die verschiedene Verschiebung zustande bringt. Auf jeden Fall besteht aber in diesen Versuchen noch ein Druckgefälle, so daß also unentschieden bleibt, wie weit seine Versuchsanordnung zur Erklärung seiner Ergebnisse mitherangezogen werden kann.

Mag der Einfluß der Zweischichtigkeit auf die Verschiebung von Flüssigkeiten und Salzen auch ein sehr großer sein, so wird man doch nicht zugeben können, daß durch Hamburgers Experimente das Fehlen physiologischer Kräfte bei der Resorption und Sekretion lebender tierischer Membranen erwiesen ist.

Im folgenden sei über Versuche berichtet, die ich an der überlebenden Magenschleimhaut des Frosches anstellte. Im Gegensatz zu den Arbeiten der eben genannten Autoren suchte ich nicht eine etwaige Wasserverschiebung und deren Richtung zu konstatieren, sondern ich beschäftigte mich mit der Frage, ob bei der angewandten Versuchsanordnung eine Sekretion von freier Salzsäure festzustellen wäre oder wenigstens eine Veränderung des Chlorgehaltes.

2. Methodik.

Die Experimente wurden nach der von H. Winterstein[1]) angegebenen Methode ausgeführt. Ein kleiner Glaszylinder von ca. 2 cm Länge und von einem Durchmesser von etwa 8 mm wurde an dem einen Ende durch eine Gummimembran

[1]) H. Winterstein, Über osmotische und kolloidale Eigenschaften des Muskels. Diese Zeitschr. 75, 1916.

oder durch ein Stückchen Fischblase geschlossen. Dann wurde der Zylinder mit einer Flüssigkeit, deren Einfluß auf die Magenschleimhaut des Frosches untersucht werden sollte, bis fast zum Rande gefüllt. Hierauf wurde ein kleines rundes Stückchen Magenschleimhaut darübergebunden, so daß eine kleine Luftblase im Zylinder blieb. Dieser Zylinder wurde nunmehr in ein größeres Gefäß gebracht, das mit derselben Flüssigkeit, die den Zylinderinhalt ausmachte, beschickt worden war. Die verwandte Flüssigkeit war chemisch gut und einfach durch Chlortitration bestimmbar. Durch Titration des Zylinderinhalts nach Abschluß des Versuches, ferner durch Wägung des Inhaltes des Zylinders und der Schleimhaut vorher und nachher kann man sich leicht über eingetretene Verschiebungen Rechenschaft geben. Titriert wurde (nach Mohr) der Inhalt des kleinen Zylinders, da die theoretisch auch mögliche Feststellung einer Änderung in dem größeren Gefäß bei der kleinen Verschiebung, falls eine solche überhaupt eintrat, kaum mit Sicherheit nachzuweisen wäre. Das Wichtige an dieser Versuchsanordnung ist, daß ein Druckgefälle, wenigstens zu Beginn des Versuches, nicht vorhanden ist. Da die verwandten Lösungen nahezu isotonisch waren, so brauchten die Schleimhautzellen sich auch nicht mit der Flüssigkeit ins Gleichgewicht zu setzen. Es war vielmehr anzunehmen, daß, falls nur physikalische Kräfte bei der Sekretion wirksam sind, eine Änderung, abgesehen von der Quellung der Membran und einer dadurch etwa hervorgerufenen Erhöhung der Konzentration im Innern des Glaszylinders nicht einträte. Die Dauer der Versuche betrug 30 bis 40 Minuten.

Es sei noch ein Wort über die Präparierung der Froschschleimhaut gesagt. Die Versuche vereinfachten sich nicht unwesentlich dadurch, daß man die Schleimhaut von der übrigen Magenwand stumpf abziehen kann, wenn man an der Pars pylorica damit beginnt. In der Kardiagegend hingegen wird eine stumpfe Trennung der Schichten unmöglich, da hier die Verwachsung eine innigere ist. Dieser Teil des Magens wurde daher auch nicht zu den Versuchen benutzt, sondern nur die Pars pylorica und ein Teil der Intermediärschicht. Durch das stumpfe Abziehen bekommt man einerseits die Mucosa mit der Muscularis mucosae und einem Teil der Sub-

mucosa, andererseits den Rest der Submucosa mit der Muscularis und der Serosa, wovon man sich an mikroskopischen Präparaten leicht überzeugen kann. Leider reichte die Größe des Magens nicht zu Kontrollversuchen aus; aber die Versuche der einzelnen Gruppen stimmen im allgemeinen unter sich gut überein, wie sich aus den Tabellen ergibt (mit alleiniger Ausnahme der Versuche mit Anwendung von physiologischer Kochsalzlösung).

Die angewandten Lösungen waren nahezu isotonisch mit einer 0,7 $^0/_0$igen Kochsalzlösung.

3. Versuchsergebnisse.

Es seien nun die Versuche der einzelnen Gruppen an der Hand der Tabellen besprochen, die über die Vorgänge bei den Versuchen berichten. Die ersten Rubriken der Tabellen bedürfen wohl keiner Erklärung. Der Chlorgehalt ist nach der bei der Titrierung verbrauchten Menge $^n/_{10}$-Silbernitrat berechnet und analog die Chlorkonzentration, die sich also auf das Volumen und nicht auf das Gewicht bezieht. Die 7. Rubrik gibt in der ersten Reihe die nach Schluß des Versuches verbrauchten ccm $AgNO_3$ an, während an zweiter Stelle die für die Anfangskonzentration berechneten ccm Silbernitratlösung (für den Zylinderinhalt zu Beginn des Versuches) stehen. Die Differenz dieser beiden Zahlen ist analog der Differenz, die die Vermehrung des Chlorgehaltes in mg angibt.

Gruppe 1.

Zuerst wurde das **Verhalten von physiologischer Kochsalzlösung** untersucht (siehe Tab. I). In allen Experimenten war am Schluß des Versuches eine Vermehrung des Chlors im Zylinderinhalt zu konstatieren. Sie differierte aber in den einzelnen Versuchen um ein Vielfaches. So betrug die Zunahme im ersten Versuch nur 0,035 mg, dagegen im dritten Versuch 0,591 mg. Recht gut übereinstimmende Resultate ergaben die drei letzten Experimente, in denen die Vermehrung zwischen 0,147 und 0,348 mg schwankte. Da bei der von mir benutzten Pipette die Fehlerquelle bei 0,02 ccm liegt, so ersieht man daraus, daß die Zunahme an Chlor im Zylinderinhalt in den beiden ersten Versuchen innerhalb der Fehlerquelle liegt.

Tabelle I.

Im Zylinder und Eintauchgefäß **Kochsalzlösung.**

A.

Magenschleimhaut nach innen gerichtet.

Nr.	Datum	Dauer des Versuches in Minuten	Frosch getötet vor Stunden	Magenschleimhaut in mg			Inhalt des Zylinders in mg			Zur Titration des Zylinderinhaltes werden ccm $^1/_{10}$ n-$AgNO_3$			Chlorgehalt des Zylinders in mg			Chlorkonzentration des Zylinders in %		
				vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz	am Schluß d. Versuches gebraucht	bei Beginn d. Versuches berechnet	Differenz	vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
1	10. XI.	40	0	110	190	+ 80	860	860	± 0	1,1	1,09	+0,01	3,870	3,905	+0,035	0,45	0,454	+0,004
2	15. XI.	35	0	95	175	+ 80	895	880	− 15	1,15	1,13	+0,02	4,028	4,083	+0,055	0,45	0,464	+0,014
3	15. XI.	40	2	62	159	+ 97	697	700	+ 3	1,05	0,88	+0,17	3,137	3,728	+0,591	0,45	0,533	+0,083
4	16. XI.	30	0	145	240	+ 95	765	762	− 3	1,03	0,97	+0,06	3,443	3,657	+0,214	0,45	0,48	+0,03
5	17. XI.	30	0	73	130	+ 57	830	850	+ 20	1,15	1,05	+0,10	3,735	4,083	+0,348	0,45	0,48	+0,03
6	19. XI.	35	0	55	110	+ 55	817	817	± 0	1,1	1,06	+0,04	3,758	3,905	+0,147	0,46	0,478	+0,018

B.

Magenschleimhaut nach außen gerichtet.

7	1. II.	45	0	93	145	+ 52	987	973	− 14	1,20	1,31	−0,11	4,639	4,260	−0,379	0,48	0,44	−0,04

Die Vermehrung der Chlorkonzentration ist aus dem oben angegebenen Grunde natürlich stärker. Übrigens braucht die Veränderung der Chlorkonzentration nicht gleichsinnig mit der absoluten Chlorverschiebung auszufallen. Wie weiter unten gezeigt wird, nimmt die Schleimhaut beim Liegen in einer chlorhaltigen Flüssigkeit nicht nur Wasser auf, sondern auch Chlor; und die Größe der Chlorentziehung hängt von der Zeitdauer der Einwirkung und von der Natur der Flüssigkeit ab, in die die Schleimhaut taucht. Die Chlorkonzentration im Glaszylinder am Schlusse der Versuche gibt das Endresultat an, die Werte über den absoluten Chlorgehalt und die Menge an einzelnen Komponenten.

Der Inhalt des Glaszylinders hat sich (abgesehen von Versuch 2 und 5) nicht verändert. (Die Zahlen, die die Gewichtszunahme der Schleimhaut angeben, sind in dieser Gruppe nicht einwandfrei, da die Schleimhaut vor der zweiten Wägung nicht abgetupft wurde.)

Bei der Betrachtung der gefundenen Zahlen muß man sich vergegenwärtigen, daß die reale Verschiebung größer ist; denn beim Abtupfen der Magenschleimhaut geht ein Teil des Zylinderinhalts verloren, also auch Chlor. Auch wird dem Zylinder nicht nur Wasser entzogen, sondern auch Chlor durch Resorption und durch Infiltration. Hierfür sprechen die Versuche, bei denen es zu einer Abnahme des absoluten Chlorgehaltes im Glaszylinder kam (siehe Atropingruppe), und ferner die Bestimmungen des Chlorgehaltes der Schleimhaut unter verschiedenen Umständen (siehe unten). Ein solches Verhalten, nämlich eine Verminderung an Chlor im Zylinder, wurde in allen Versuchen beobachtet, in denen der Einfluß einer Chininlösung auf die Sekretion geprüft wird. (Da wegen methodischer Schwierigkeiten die Ergebnisse bei diesen Versuchen nicht einwandfrei waren, sehe ich von der Wiedergabe dieser Versuche ab.) Schließlich muß man bei der Betrachtung der mitgeteilten Zahlen bedenken, daß nur eine kleine Fläche der Schleimhaut, etwa 50 qmm, für die eingetretene Verschiebung in Frage kommt.

Hatte man bei dieser Versuchsanordnung eine Vermehrung des Chlorgehaltes im Zylinder gefunden, so mußte man annehmen, daß eine Abnahme eintreten werde, wenn die Schleimhautdrüsen nach außen gerichtet waren. Versuch 7 bestätigt

diese Annahme. Es fand eine Abnahme von fast $^4/_{10}$ mg statt oder von 0,04 $^0/_0$ in bezug auf die Konzentration.

Die Versuche in dieser Gruppe wurden noch in einer anderen Modifikation ausgeführt. Ein Stück Schleimhaut wurde zwischen zwei rechtwinklig gebogene Röhrchen gespannt, die zusammen ein U bilden. Dann wurde in jeden Schenkel eine genau abpipettierte gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung gebracht. Nach 1 bis $1^3/_4$ Stunden wurde dann in jedem Röhrchen der Chlorgehalt bestimmt. Die dabei erhobenen Resultate gehen hervor aus

Tabelle II.

Datum	Dauer	Zur Titrierung des Inhaltes jeden Schenkels wurde		
		berechnet	gebraucht	
			innen	außen
2. V.	60 Min.	2,38	2,40	2,23
4. V.	60 „	1,23	1,25	1,22
8. V.	110 „	1,15	1,16	1,12

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß in allen Versuchen eine deutliche Differenz der verbrauchten ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$ besteht, wenn auch die Abnahme bzw. Zunahme in Anbetracht der bei dieser Versuchsanordnung größeren Fehler an der Grenze der Fehlerquelle liegt. Man kann aber wohl aus den oben mitgeteilten Zahlen schließen, daß ein Transport von der Außenseite nach der Innenseite stattfindet.

Gruppe 2.

In einer zweiten Gruppe von Versuchen wurde der Einfluß eines **Zusatzes** von 2 bis 3 ccm einer Lösung von 0,1 : 10,0 **Pilocarpin. hydrochlor.** zu 200 ccm einer 0,7 $^0/_0$igen Kochsalzlösung untersucht. Es war zu erwarten, daß hierdurch ein stärkerer Reiz auf die Sekretion oder, vorsichtiger ausgedrückt, auf die Verschiebung des Chlors ausgeübt werde als bei Anwendung einer reinen Kochsalzlösung. Bekanntlich bringt Pilocarpin im lebenden Tier eine Vermehrung des sezernierten Saftes zustande, der sich aber prozentualiter von dem normalen Safte nicht unterscheidet, also ebenso viele Gewichtsteile Chlor enthält.

Tabelle III.

Im Zylinder und Eintauchgefäß Kochsalzlösung mit Zusatz von **Pilocarpin** (5 ccm $^{0,1}/_{10}$: 200 ccm 0,7 $^{0}/_{0}$ ige NaCl-Lösung).

Nr.	Datum	Dauer des Versuches in Minuten	Frosch getötet vor Stunden	Magenschleimhaut in mg			Inhalt des Zylinders in mg			Zur Titration des Zylinderinhaltes werden ccm $^{1}/_{10}$ n-$AgNO_3$			Chlorgehalt des Zylinders in mg			Chlorkonzentration des Zylinders in $^{0}/_{0}$		
				vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz	am Schluß d. Versuches gebraucht	bei Beginn d. Versuches berechnet	Differenz	vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
	A. Schleimhaut nach innen.																	
1	19. XI.	35	?	55	110	+ 55	570	550	− 20	0,8	0,71	+0,09	2,51	2,84	+0,33	0,44	0,516	+0,076
2	21. XI.	60	0	95	148	+ 53	833	830	− 3	1,1	1,03	+0,07	3,67	3,91	+0,24	0,44	0,470	+0,03
3	22. XI.	55	0	61	85	+ 24	732	730	− 2	0,96	0,91	+0,05	3,22	3,41	+0,19	0,44	0,467	+0,027
4*	1. XII.	40	1	—	—	—	613	641	+ 28	1,12	0,85	+0,27	3,00	3,98	+0,98	0,49	0,620	+0,13
5**	3. XII.	40	1	—	—	—	796	774	− 22	1,17	1,10	+0,07	3,90	4,15	+0,25	0,49	0,537	+0,047
	B. Schleimhaut nach außen.																	
6	23. XI.	35	0	85	100	+ 15	622	623	+ 1	0,82	0,79	+0,03	2,811	2,911	+0,1	0,452	0,467	+0,015
7	6. II.	40	0	125	183	+ 58	775	752	− 23	0,97	0,98	−0,01	3,488	3,443	−0,045	0,45	0,457	+0,002

Es sei hier auf einen Versuch von Ehrmann[1]) verwiesen, der am aufgeschnittenen exstirpierten Magen eines entbluteten Hundes, der mit einer Lösung von defibriniertem Blut und Kochsalzlösung durchblutet wurde, feststellen konnte, daß die Magenschleimhaut, die auf Lackmus sauer reagierte, keine positive Reaktion auf Kongo und Dimethylamidoazobenzol gab. Sie reagierte dagegen mit diesen beiden letztgenannten Indicatoren, wenn der Durchspülungsflüssigkeit 5 ccm Pilocarp. hydrochlor. zugefügt wurde.

In den mit Pilocarpinzusatz vorgenommenen Versuchen (siehe Tab. III) hat der Inhalt des Zylinders an Gewicht im allgemeinen abgenommen, und zwar zweimal recht beträchtlich. Die Zunahme der Schleimhaut an Gewicht ist noch größer. Der Chlorgehalt des Glaszylinders stieg in einem Versuch sehr stark (Nr. 4), fast um 1 mg, während er in den übrigen vier Experimenten um 0,19 bis 0,33 mg zunahm. Sehr groß ist die Zunahme der Konzentration in Versuch 1 und 5, besonders aber in Nr. 4. Dabei hat in dem letztgenannten Versuch die Inhaltsmenge bedeutend zugenommen im Gegensatz zu den anderen Versuchen.

Der Ausschlag gegenüber der Vermehrung bei Anwendung einer reinen Kochsalzlösung ist also kein deutlicher, so daß es sich auch um zufällige Verschiedenheiten handeln könnte. Es wurden daher Kontrollversuche derart angestellt, daß Pilocarpin- bzw. Kochsalzlösung auf Stücke derselben Schleimhaut einwirkten. Die hierzu verwendeten Stücke der Schleimhaut stammten nicht aus der Pylorusgegend, sondern aus der Intermediär- und Kardiaschicht, also aus einem Teile, an dem die beschriebene Präparierung nicht vorgenommen werden konnte. Diese Versuche fielen daher aus dem Rahmen der üblichen Versuchsanordnung. Man sieht aus Tabelle IV, in der die Ergebnisse zusammengestellt sind, daß bei Anwendung einer Pilocarpinlösung die Chlorvermehrung um 50°/₀ stärker war als unter Benutzung einer reinen Kochsalzlösung.

Im 6. und 7. Pilocarpinversuch waren die Schleimhautdrüsen nach außen gerichtet. Die kleine Zunahme des Zylinder-

[1]) Ehrmann, Physiol. u. klin. Untersuchungen über die Magensaftsekretion. Intern. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Ernährungsstörung 3, 1912.

inhalts in Versuch 6 bleibt im Rahmen der Fehlerquelle. Die Zunahme des Chlorgehalts betrug nur die Hälfte der kleinsten in dieser Gruppe sonst beobachteten Vermehrung. Trotzdem ist der Ausfall dieses Versuches unerklärlich, zumal auch der Chlorgehalt der Schleimhaut beim Liegen in Pilocarpin steigt. Im Versuch 7, der analog angelegt war, änderte sich der Chlorgehalt nicht erheblich. Es trat eine minimale Abnahme ein.

Gruppe 3.

Brachte Pilocarpin eine Vermehrung des Chlorgehaltes, so mußte man bei Zusatz von **Atropin. sulfur.** (in analoger Menge) mit einer Abnahme verglichen mit Kochsalz rechnen. Um das Resultat vorweg zu nehmen: diese Annahme wurde nur in einer Anzahl der Versuche, und zwar in 5 von den 7 angestellten Experimenten bestätigt (siehe Tab. V), während in den beiden anderen Versuchen eine Vermehrung eintrat. Betrachten wir nunmehr die eingetretene Veränderung, so

Tabelle IV.

Vergleich zwischen Pilocarpin- und Kochsalzversuch an der Schleimhaut desselben Frosches.

Nr.	Datum	Dauer	Frosch getötet vor Stdn.	Verwendete Lösung	Magenschleimhaut in mg			Inhalt des Zylinders in mg			Zur Titration des Zylinderinhaltes werden ccm $^1/_{10}$ n-$AgNO_3$			Chlorgehalt des Zylinders in mg			Chlorkonzentration des Zylinders in %		
					vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz	am Schluß d. Versuches gebraucht	bei Beginn d. Versuches berechnet	Differenz	vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
1a	28.I.	35	0	Pilocarp.	96	130	+34	850	853	+3	1,14	1,08	+0,06	3,825	4,047	+0,222	0,45	0,47	+0,02
1b	28.I.	35	0	NaCl	52	95	+43	846	848	+2	1,15	1,12	+0,03	3,9762	4,0825	+0,1063	0,47	0,48	+0,01
2a	30.I.	50	0	Pilocarp.	94	148	+54	990	975	−15	1,28	1,25	+0,03	4,455	4,544	+0,089	0,45	0,47	+0,02
2b	30.I.	50	0	NaCl	117	183	+66	705	677	−28	0,92	0,93	−0,01	3,3135	3,2660	−0,0475	0,47	0,48	+0,01

können wir über die Quellung sagen, daß sie in den beiden Atropingruppen gleich ist und sich nicht von der in der Pilocarpingruppe beobachteten unterscheidet.

Was nun die Veränderung des Chlorgehalts des Zylinders anbetrifft, so ist die absolute Abnahme in Versuch 1 und 3, die übrigens im Bereich der Fehlergruppe liegt, durch Resorption oder Infiltration erklärbar. In Versuch 2 blieb der Chlorgehalt unverändert, während in den beiden letzten Experimenten eine kleine Zunahme zu konstatieren war. Die Vermehrung schwankt mithin zwischen 0 und 0,128 mg. Dementsprechend stieg auch die Konzentration nicht bedeutend, obgleich in allen Versuchen eine Abnahme des Zylinderinhalts (zwischen 7 und 28 mg) festgestellt wurde. Ganz anders war das Verhalten in Versuch 6 und 7. Hier nahm der Zylinderinhalt zu, und auch der Chlorgehalt stieg um ein Beträchtliches, sogar stärker als in den meisten Pilocarpinversuchen. Worauf diese Verschiedenheit im Verhalten der Schleimhaut bei Einwirkung von Atropin beruht, ist nicht recht ersichtlich. Ich möchte nicht unerwähnt lassen, daß in der menschlichen Therapie (bei Superacidität des Magensaftes) in einer nicht kleinen Anzahl der behandelten Fälle der erwartete und erwünschte Erfolg ausbleibt, wenigstens auf Atropindosen, die in der Mehrzahl der Fälle zum Erfolg führen. Es sei auch daran erinnert, daß Hagen und später Magnus am Darm nach kleinen Dosen Atropin eine Erregung konstatierten, und ebenso stellte Ehrmann am lebenden Tier im Magenblindsack nach Bickel (vom Zentralnervensystem völlig isolierter Magenblindsack) fest, daß der Lähmung des Vagus eine kurzdauernde, nicht regelmäßig wahrnehmbare Erregung vorausgeht.

Man könnte nun einwenden, daß die Verschiedenheit der Änderungen in den einzelnen Gruppen auf Zufall beruhe. Diesem Einwurf kann an der Hand von 2 Parallelversuchen begegnet werden. Die in den Tabellen III und V mit einem bzw. zwei Sternchen versehenen Versuche Nr. 4 und 5 wurden an derselben Magenschleimhaut ausgeführt. Die Magenwand war in diesen Fällen groß genug, um zwei Zylinder mit Teilen aus der Pars pylorica zu überspannen. Diese beiden Experimente sind der besseren Übersicht halber noch einmal in Tabelle VI zusammengestellt. Es geht aus diesen beiden Versuchsreihen

Tabelle V.
Im Zylinder und im Eintauchgefäß eine Kochsalzlösung mit Zusatz von Atropin
(5 ccm $^{0,01}/_{10,0}$: 200 ccm 0,7 %ige NaCl-Lösung).

A.
Schleimhaut nach innen.

Nr.	Datum	Dauer des Versuches in Minuten	Frosch getötet vor Stunden	Magenschleimhaut in mg			Inhalt des Zylinders in mg			Zur Titration des Zylinderinhaltes werden ccm $^1/_{10}$ n-$AgNO_3$			Chlorgehalt des Zylinders in mg			Chlorkonzentration des Zylinders in %		
				vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz	am Schluß d. Versuches gebraucht	bei Beginn d. Versuches berechnet	Differenz	vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
1	26. XI.	30	3	72	120	+ 48	705	690	− 15	0,85	0,87	−0,02	3,074	3,018	−0,056	0,436	0,437	+0,001
2	28. XI.	35	24	87	140	+ 53	833	805	− 28	1,04	1,04	±0	3,69	3,692	+0,002	0,443	0,459	+0,016
3 [1]	29. XI.	30	0	—	—	—	778	770	− 8	0,95	0,96	−0,01	3,423	3,373	−0,05	0,44	0,438	−0,002
4*	1. XII.	40	1	—	—	—	863	845	− 18	1,125	1,09	+0,035	3,866	3,994	+0,128	0,448	0,473	+0,025
5**	3. XII.	45	1	—	—	—	862	855	− 7	1,12	1,09	+0,03	3,862	3,976	+0,114	0,448	0,465	+0,017
									B. Schleimhaut nach innen.									
6	28. XI.	30	0	143	195	+ 52	894	897	+ 3	1,2	1,115	+0,085	3,960	4,260	+0,300	0,413	0,475	+0,032
7 [1]	29. XI.	37	0	72	110	+ 38	868	888	+ 20	1,2	1,075	+0,125	3,819	4,260	+0,441	0,44	0,48	+0,04
									C. Schleimhaut nach außen.									
8	4. II.	30	1	173	234	+ 61	1015	1016	+ 1	1,25	1,33	−0,08	4,720	4,438	−0,282	0,465	0,437	−0,028

[1] Der Frosch war kurarisiert.

Tabelle VI.

Vergleich zwischen Pilocarpin- und Atropinversuch an der Schleimhaut desselben Frosches.

Nr.	Datum	Dauer des Versuches in Minuten	Frosch getötet vor Stunden	Inhalt des Zylinders in mg			Zur Titration des Zylinderinhaltes werden ccm $^1/_{10}$ n-$AgNO_3$			Chlorgehalt des Zylinders in mg			Chlorkonzentration des Zylinders in $^0/_0$		
				vorher	nachher	Differenz	am Schluß d. Versuches gebraucht	bei Beginn d. Versuches berechnet	Differenz	vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
Atropin (4) . . .	1. XII.	40	1	863	845	− 18	1,125	1,09	+0,035	3,866	3,994	+0,128	0,448	0,473	+0,025
Pilocarpin (4) . . .	1. XII.	40		613	641	+ 28	1,12	0,85	+0,27	3,00	3,98	+0,98	0,49	0,620	+0,13
Atropin (5) . . .	3. XII.	45	1	862	855	− 7	1,12	1,09	+0,03	3,862	3,976	+0,114	0,448	0,465	+0,017
Pilocarpin (5) . .	3. XII.	45		796	774	− 22	1,17	1,10	+0,07	3,90	4,15	+0,25	0,49	0,537	+0,047

klar hervor, daß in der Tat bei der angewandten Versuchsanordnung Atropin einen nur wenig fördernden Einfluß, Pilocarpin dagegen einen sehr starken Anreiz auf die Absonderung von Chlor in den Glaszylinder ausübt. In beiden Pilocarpinversuchen ist die Vermehrung etwa 3 bis 4mal so groß wie in den entsprechenden Atropinversuchen.

In Versuch 8 waren die Schleimhautdrüsen nach außen gerichtet. Hier kam es zu einer starken Abnahme des Zylinderinhalts in bezug auf Chlor. Sie war zwar nicht so stark wie im entsprechenden Kochsalzversuch, betrug aber doch ca. $^3/_{10}$ mg.

Gruppe 4.

Es wurde nun der Einfluß eines Narkoticums untersucht, und zwar wurde **Urethan** gewählt (siehe Tabelle VII). Da es in schwacher Konzentration lokal reizend wirkt, so wurde, um eine narkotische Wirkung hervorzurufen, eine $2^0/_0$ige Lösung angewandt. Aber auch hier zeigte sich noch eine

Tabelle VII.

Im Zylinder und Eintauchgefäß Urethan in Kochsalzlösung gelöst.

A.

Die Lösung ist in bezug auf Urethan 2%.

Nr.	Datum	Dauer des Versuches in Minuten	Frosch getötet vor Stunden	Magenschleimhaut in mg			Inhalt des Zylinders in mg			Zur Titration des Zylinderinhaltes werden ccm $^1/_{10}$ n-$AgNO_3$			Chlorgehalt des Zylinders in mg			Chlorkonzentration des Zylinders in %		
				vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz	am Schluß d. Versuches gebraucht	bei Beginn d. Versuches berechnet	Differenz	vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
1	3. XII.	35	0	81	119	+ 38	790	792	+ 2	1,1	0,96	+0,14	3,421	3,905	+0,484	0,433	0,49	+0,057
2	4. XII.	45	1	—	—	—	754	757	+ 3	1,3	0,92	+0,38	3,265	4,615	+1,350	0,433	0,61	+0,177
3	6. XII.	30	2	—	—	—	813	813	± 0	1,14	0,99	+0,15	3,520	4,047	+0,527	0,433	0,498	+0,065

B.

Die Lösung ist in bezug auf Urethan 4%.

Nr.	Datum	Dauer des Versuches in Minuten	Frosch getötet vor Stunden	Magenschleimhaut vorher	Magenschleimhaut nachher	Magenschleimhaut Differenz	Inhalt vorher	Inhalt nachher	Inhalt Differenz	Titration am Schluß	Titration bei Beginn	Titration Differenz	Chlorgehalt vorher	Chlorgehalt nachher	Chlorgehalt Differenz	Chlorkonz. vorher	Chlorkonz. nachher	Chlorkonz. Differenz
4	10. XII.	30	0	—	—	—	880	867	− 13	1,06	1,04	+0,02	3,705	3,763	+0,058	0,421	0,434	+0,013
5	13. XII.	30	0	62	92	+ 30	880	883	+ 3	1,12	1,11	+0,01	3,934	3,976	+0,042	0,447	0,45	+0,003
6	13. XII.	30	0	68	94	+ 36	817	826	+ 9	1,06	0,98	+0,08	3,497	3,763	+0,266	0,428	0,456	+0,028
7	13. XII.	30	0	—	—	—	710	716	+ 6	0,86	0,86	±0,	3,039	3,053	+0,014	0,428	0,426	−0,002

die Verschiebung fördernde Einwirkung, wie sich aus dem ersten Teile der Tabelle ergibt. Es wurde (Versuch 2) die größte überhaupt beobachtete Vermehrung des Chlorgehaltes des Zylinders beobachtet, eine Vermehrung um 1,35 mg, und die Konzentration stieg um 0,177 $^0/_0$, obgleich das Gewicht des Zylinderinhalts sich kaum geändert hat. Auch in den beiden anderen Versuchen war die Zunahme sehr beträchtlich, etwa 0,5 mg. Was im übrigen die Quellung anbelangt, so ist sie deutlich geringer als bei Benutzung der bisher verwandten Mittel.

Als nun zu einer stärkeren Konzentration, nämlich zu 4 $^0/_0$, übergegangen wurde, trat das schon früher erwartete Verhalten ein. Es wurde das vollständige Ausbleiben eines Unterschiedes zwischen den berechneten und gefundenen Werten für die verbrauchte Silbernitratlösung bei Verwendung einer lebenden Membran konstatiert. In Versuch 6 ist die Vermehrung eine deutliche, eine etwa so große wie bei Anwendung einer reinen Kochsalzlösung, während sie in den drei anderen Experimenten im Bereich der Fehlerquelle liegt. Daß größere Unterschiede in den einzelnen Gruppen unter den einzelnen Versuchen auftreten, ist nach der Natur der Versuchsanordnung zu erwarten. Nicht uninteressant ist schließlich, daß die Zunahme der Magenschleimhaut an Gewicht hier noch kleiner ist als bei Anwendung einer 2 $^0/_0$igen Urethanlösung.

Gruppe 5.

Die Versuche der nun zu besprechenden Gruppe zeichnen sich dadurch aus, daß hier eine chlorfreie Lösung benutzt wurde. Es wurde eine **Natriumnitratlösung** angewandt, die äquimolekular mit physiologischer Kochsalzlösung ist (1,14 g in 100 Aqua dest.). In sämtlichen vier Versuchen konnte im Zylinder Chlor nachgewiesen werden, das also aus der Magenschleimhaut stammen mußte. Es sei ausdrücklich erwähnt, daß die Lösung selbstverständlich vor Gebrauch auf Chlorfreiheit geprüft wurde.

4. Der Chlorgehalt der Schleimhaut und seine Veränderung während der Sekretion.

Es fragt sich nun, in welcher Form das Chlor vorhanden ist, um das sich der Inhalt des Glaszylinders vermehrt hat.

Es ist wohl a priori am wahrscheinlichsten, daß es an Wasserstoff gebunden ist. Bei Prüfung des Zylinderinhalts am Schlusse der einzelnen Versuche mit Dimethylamidoazobenzol, mit Methylorange oder mit Azolithmin bestand zwar ein Farbunterschied gegenüber Kontrollösungen derselben Menge, wenigstens in den Versuchen, bei denen eine größere absolute Zunahme des Chlors festgestellt war. Jedoch waren die Resultate nicht eindeutig und klar genug, um von einer positiven Säurereaktion sprechen zu können.

Ferner wäre es auch möglich, daß das Chlor an Natrium gebunden war, daß also ein einfacher Transport aus dem Außenzylinder in den kleineren Zylinder stattgefunden hatte [Biedermanns[1]) „exogene transitorische Sekretion"]. Aber im Hinblick auf das beschriebene Verhalten der Zylinderflüssigkeit gegen die genannten Farbstoffe dürfte wohl wenigstens auch teilweise eine „metabolische Sekretion" vorliegen, d. h. in der Zelle fand eine Umwandlung der aufgenommenen Flüssigkeit statt. Daß das Chlor nicht in der Magenschleimhaut aufgespeichert und während des Versuches ausgeschwemmt wurde, zeigt eine einfache Betrachtung. Da ungefähr 60 mg als sezernierend für den Zylinder in Frage kommen, so müßte dieses Stückchen also bei der beobachteten Maximalsekretion ca. 0,8 mg abgeben, d. h. wenn die ganze Chlorzunahme des Zylinders aus der Schleimhaut stammen sollte, so müßte diese $1^1/_3$ bis $1^1/_2$ % Chlor enthalten, und selbst im Durchschnitt müßte sie noch 0,5 % Chlor haben. Die in der Literatur niedergelegten Zahlen sind recht verschieden. Die höchsten Angaben finden sich wohl bei López-Suárez[2]) mit 0,5 bis 0,8 % für die Fundusgegend und mit 0,43 bis 0,67 % für die Pars pylorica. Bedeutend niedriger sind die Zahlen sonst [z. B. Rosemann[3]): 0,093 %]. Allerdings sind die Untersuchungen an verschiedenen Tierarten vorgenommen. Wegen dieser Differenz in den Angaben mußte der Chlorgehalt der Schleimhaut des Froschmagens bestimmt werden.

---

[1]) Biedermann, Sekretion und Sekrete. Arch. f. d. ges. Physiol. **167**, 1917.

[2]) López-Suárez, Zur Kenntnis der Salzsäurebildung im Magen. Diese Zeitschr. **46**, 1912.

[3]) Rosemann, Zur Physiologie der Verdauung. Arch. f. d. ges. Physiol. **118**.

Zu diesem Zwecke wurde die wie gewöhnlich präparierte Schleimhaut des Magens in kleine Stücke geschnitten, die dann mit etwa 5 ccm Alkohol übergossen über Nacht stehen blieben. Alsdann wurde der Alkohol, der mittlerweile dem Gewebe das Chlor entzogen hatte, mit $^{n}/_{100}$ $AgNO_3$ nach Mohr titriert [Modifikation der Bangschen[1]) Mikromethode zur Bestimmung

Tabelle VIII.

Der Chlorgehalt der Schleimhaut des Froschmagens beträgt in $^{0}/_{0}$ in:

Versuch Nr.	Datum	I Im unveränderten Zustand	II Nach kurzem Abspülen in Aqua dest.	III Nach Liegen in Kochsalzlösung für 30 Min.	IV Wenn die Schleimhaut auf der einen Seite von Kochsalz, auf der andern Seite von Natriumnitrat bespült wird.	V Nach Liegen in Natriumnitrat für 30 Min.	VI Nach Liegen in pilocarpinhalt. Lös. für 30 Min.	VII Nach Liegen in atropinhalt. Lösg. für 30 Min.	Bemerkungen
1	16. I.	0,203							Die Schleimhautstücke (abgesehen von Rubrik 2) wurden nicht abgespült.
2	17. I.	0,187							
3	22. I.	0,212					0,281		
4	25. I.		0,122				0,308		
5	26. I.						0,272		
6	31. I.			0,375[2])			0,264[4])		
7	31. I.		0,136					0,251	
8	1. II.	0,222		0,369[3])				0,277	
9	1. II.	0,200			0,117			0,244	
10	4. II.	0,169						0,274[5])	
11	4. II.	0,217				0,050			
12	6. II.				0,103	0,081	0,287[6])		
13	26. IV.		0,146	Auf ein.Seite NaCl-Lös. 0,18			0,236	0,186	Die Schleimhautstückchen wurden abgespült.
14	27. IV.		0,173				0,247		
15	29. IV.	0,18	0,145					0,181	
16	3. V.		0,141	0,163			0,261	0,213	

[1]) I. Bang, Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile. Wiesbaden 1916.

[2]) Der Parallelversuch des Kochsalzexperimentes. Die absolute Abnahme betrug 0,0475 (siehe Tab. IV).

[3]) Siehe Kochsalzversuch 7. Die Schleimhautdrüsen waren nach außen gerichtet. Die Chlorabnahme betrug 0,379 mg.

[4]) Es handelt sich um den Parallelversuch (Tab. IV). Die eingetretene Zunahme an Chlor betrug 0,089 mg.

[5]) Vergleiche Atropinversuch Nr. 8. Die Schleimhautdrüsen waren nach außen gerichtet; die Abnahme an Chlor im Zylinderinhalt war = 0,282 mg.

[6]) Vergleiche Pilocarpinversuch Nr. 7. Die Abnahme betrug 0,045 mg.

des Blutchlors nach H. Winterstein]. Zu dieser Bestimmung wurde auch die gesamte Intermediärschicht genommen, obgleich hier der präparierten Schleimhaut Muskelfasern anhaften. Kontrollbestimmungen gaben gut übereinstimmende Resultate.

Es seien zunächst die auf diese Weise gewonnenen Werte für den Chlorgehalt des Magens unter verschiedenen Bedingungen zusammengestellt (siehe Tab. VIII). Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß die Magenschleimhaut, die gleich nach der Präparierung auf ihren Chlorgehalt untersucht wurde, im Durchschnitt 0,2 % Chlor enthält. Schon kurz dauerndes Abspülen in Aqua dest. läßt den Gehalt auf etwa 0,14 % zurückgehen, so daß also 0,06 %, d. h. für die 60 mg, die für die Sekretion in Frage kommen, 0,036 mg gleich bei Beginn des Versuches abgegeben werden können. Am wahrscheinlichsten ist es, daß diese Menge nicht in den Drüsenzellen sitzt, sondern auf der Schleimhaut. Daß aber ein größerer Teil Chlor in der Mucosa für die Sekretion disponibel ist, beweist Rubrik 5, die den Chlorgehalt der Schleimhaut nach einem 30 Minuten dauernden Aufenthalt in chlorfreier Lösung angibt. Er beträgt dann nur noch 0,05 bis 0,08 %. Danach wäre anzunehmen, daß etwa 0,135 % oder für ein Stückchen von 60 mg 0,08 mg Chlor von der bei den Versuchen konstatierten Zunahme an Chlor aus der Mucosa stammen könnte. Es ist also bewiesen, daß ein Teil, und zwar der bei weitem größte Anteil der während der Dauer der Versuche abgeschiedenen Menge Chlor aus der Außenflüssigkeit durch die Magenschleimhaut transportiert wird. Liegt die Schleimhaut vor der Chlorbestimmung eine halbe Stunde in physiologischer Kochsalzlösung, so steigt der Chlorgehalt ganz bedeutend (auf etwa 0,37 %). Wird die Mucosa auf der einen Seite von chlorhaltiger, auf der andern Seite aber von chlorfreier Flüssigkeit bespült, so findet man etwa 0,11 % Chlor nachher in der Schleimhaut. Grenzt die Schleimhaut einerseits an eine Kochsalzlösung, während die andere Fläche mit der Luft in Berührung kommt, so nimmt der Chlorgehalt, verglichen mit der nichtbehandelten Schleimhaut, ein wenig an Chlor zu.

Schließlich seien noch die beiden Rubriken besprochen, die den Chlorgehalt der Schleimhaut angeben, nachdem sie 30 Minuten in Kochsalzlösung mit Zusatz von Pilocarpin oder

Atropin lag. Daß überhaupt eine Zunahme dabei stattfindet, ist erklärlich, da ja eine Resorption von außenher erfolgt und in geringerem Maße von der Mucosa her, die beide zusammen den durch Sekretion erstandenen Verlust kompensieren. Auffallend ist aber, daß in physiologischer Kochsalzlösung die Zunahme an Chlor größer ist als nach Zusatz eines der beiden genannten Stoffe. Vielleicht läßt sich dies folgendermaßen erklären: unter dem Einfluß einer Kochsalzlösung kommt es zu einer schnellen Aufnahme und langsamen Abgabe von Chlor, d. h. am Schlusse der Versuche wird man mehr Chlor in der Schleimhaut finden als zu Beginn. Die Zunahme beträgt etwa 0,37 — 0,2 = 0,17 %.

Unter der Einwirkung von Atropin leidet vielleicht nicht nur, wie gezeigt, die Sekretion, sondern auch die Resorption. Dafür spricht auch ein Vergleich von Atropinversuch Nr. 8 und Kochsalzversuch Nr. 7. Bei einem Unterschied in der Differenz in der Aufnahme und in der Abgabe von Chlor durch Schleimhautstückchen, die in einer physiologischen Kochsalzlösung lagen bzw. in einer Lösung mit Zusatz von Atropin, muß also auch der Chlorgehalt der Schleimhaut am Schlusse der Versuche ein verschiedener sein.

Wie aus Rubrik VII der Tabelle VIII hervorgeht, nimmt der Chlorgehalt beim Liegen der Schleimhaut in pilocarpinhaltiger Lösung noch mehr zu als beim Liegen in atropinhaltiger Lösung, aber weniger als beim Liegen in reiner Kochsalzlösung. Die Erklärung hierfür dürfte darin zu suchen sein, daß die Aufnahme von Chlor in Kochsalzlösung und in pilocarpinhaltiger Lösung etwa gleich sein dürfte. Da aber die Abgabe, wie gezeigt, unter dem Einfluß einer pilocarpinhaltigen Lösung größer ist, so muß am Schlusse der Versuche der Chlorgehalt der Mucosa nachher kleiner sein, wenn die Schleimhaut in pilocarpinhaltiger Lösung lag.

Es sei noch erwähnt, daß die für den Chlorgehalt der Schleimhaut gefundenen Werte nach Behandlung mit Pilocarpin bzw. Atropin sich nur um ein geringes vermindern, wenn die Schleimhautstückchen vor der Chlorbestimmung in Aqua dest. abgespült werden. Daraus geht hervor, daß die Zunahme nicht durch anhaftende Chlorpartikelchen vorgetäuscht wird, sondern daß es zu einer realen Aufnahme in die Schleimhaut hinein kommt.

Schließlich wurde noch versucht, die Frage nach einer Änderung im Chlorgehalt mit der von Macallum[1]) angegebenen mikrochemischen Methode festzustellen. Ein Teil der Schleimhaut wird für eine halbe Stunde in pilocarpinhaltige Lösung gebracht und dann in eine Lösung von 1 % Silbernitrat und $1^1/_2$ % Salpetersäure, während ein zweites Stückchen Schleimhaut gleich in diese Flüssigkeit gelegt wird. Nach etwa 15 bis 20 Stunden werden die Membranen gut abgespült und dann, ohne gefärbt zu werden, auf die gewöhnliche Weise geschnitten. Die fertigen Präparate werden dem Sonnenlicht für einige Stunden ausgesetzt. An den Stellen, an denen Chlor lag, bildet sich ein schwarzer Niederschlag von Silberchlorid. In den Präparaten, die sofort in die beschriebene Flüssigkeit kamen, sah man in der Submucosa und in der Muscularis mucosae nur Spuren von Silberchlorid, während in den Schnitten, die erst in pilocarpinhaltige Lösung gelegt worden waren, in der Submucosa massenhafte Niederschläge nachweisbar waren. In der Drüsenschicht war das Aussehen in den einzelnen Präparaten ein verschiedenes. Jedoch gewann man den Eindruck, daß am Schlusse der Versuche hier weniger Chlor lag als zu Beginn, d. h. also als im Ruhezustand. Ferner zeigten die einzelnen Partikelchen des Niederschlags von Chlorsilber einen bemerkenswerten Unterschied, indem sie in den mit pilocarpinhaltiger Lösung behandelten Präparaten deutlich kleiner und zarter waren, so daß man annehmen muß, daß während des Ruhezustandes ein Zusammenballen der einzelnen Teilchen stattfindet.

5. Erörterung der Frage nach der Natur der Chlorabgabe.

Es ist schwer einzusehen, wie in den oben beschriebenen Versuchen ein rein physikalischer Prozeß beim Fehlen eines jeden Druckgefälles eine Vermehrung des absoluten Chlorgehaltes im Glaszylinder machen soll. Ganz unverständlich aber wird diese Annahme, wenn, wie wir es gesehen haben, der Zusatz einer kleinen Menge einer pharmakologisch wirkenden Substanz die Verschiebung im Chlorgehalt charakteristisch beeinflußt. Der Einfluß dieser Stoffe in so minimalen Dosen kann eine so ausgesprochene Wirkung nur erklären, wenn man

[1]) Nach López-Suárez.

eine gewöhnlich als „vital" bezeichnete Kräftekombination annimmt, die ihren Sitz in den Magenschleimhautzellen hat. Es ist zwar (z. B. von Martin H. Fischer) versucht worden, auch die pharmakologische Wirkung auf das lebende Substrat durch kolloidchemische Prozesse zu deuten. Nach seiner Erklärung müßte aber bei Anwendung von Mitteln aus der Atropingruppe die Quellung anders ausfallen als bei solchen Mitteln, die Pilocarpinwirkung haben, und zwar müßte sie bei diesen geringer sein als bei Atropin. Wie aber ein Vergleich der von mir durch Wägung gefundenen Werte zeigt, liegen die Differenzen kaum außerhalb der Fehlerquelle. Es besteht keine Parallelität in der Größe der Zunahme des Chlors in dem Zylinder und der Zunahme des Gewichtes der Schleimhaut (cf. z. B. die Zunahme des Gewichtes der Magenschleimhaut im 2. Pilocarpinversuch und im 2. Atropinversuch. Beide Male betrug sie 53 mg. Dabei war im Pilocarpinversuch der Chlorgehalt um 0,24 mg gestiegen, im Atropinversuch nur um 0,002 mg).

Ähnliches gilt von dem Einwurf Höbers[1]) gegen Hei-

Tabelle IX.

Die Schleimhaut eines Frosches wurde für kurze Zeit (2 bis 3 Minuten) in kochendes Wasser getaucht. Im Zylinder und Eintauchgefäß Kochsalzlösung mit Zusatz von Pilocarpin.

Datum	Dauer des Versuches in Minuten	Frosch getötet vor Stunden	Inhalt des Zylinders in mg			Zur Titration des Zylinderinhaltes werden ccm $^1/_{10}$ n-$AgNO_3$			Chlorgehalt des Zylinders in mg			Chlorkonzentration des Zylinders in %		
			vorher	nachher	Differenz	am Schluß d. Versuches gebraucht	bei Beginn d. Versuches berechnet	Differenz	vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
19. XII.	40	3	858	837	—21	1,11	1,14	+0,03	4,03	3,94	—0,092	0,47	0,471	+0,001

[1]) R. Höber, Die physikal. Chem. in d. Physiol. der Resorption usw. In v. Korányi und Richter Physikal. Chem. u. Med. 1, Leipzig 1907.

denhain und Cohnheim, die durch Zusatz chemischer Stoffe die Magendarmwandzellen absichtlich alterierten, um so den Unterschied im Verhalten von lebender und abgetöteter (oder wenigstens mehr oder minder geschädigter) Substanz zu eruieren und dadurch die physiologischen Kräfte gegen die physikalischen abzugrenzen. Höber meint, daß die Resultate der genannten Autoren begreiflich seien, sobald man annehme, daß „die verschiedenen filtrierenden Triebkräfte geschwächt werden", was doch aber auch nur unter der Annahme einer spezifischen Zelltätigkeit verständlich wird. Und in der Tat bleibt jede Veränderung aus, wenn die Schleimhaut vor dem Versuche abgetötet wird.

Auch bei unseren Versuchen zeigte sich das gleiche: tötet man die Schleimhaut durch Eintauchen in kochendes Wasser für etwa eine Minute, so bleibt die beschriebene Verschiebung nach einer Richtung aus (siehe Tab. IX). Die Chlorkonzentration ändert sich nicht. Die Abnahme des Chlorgehaltes in mg dürfte durch Infiltration zu erklären sein. Es ist wohl möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß ein Teil des Zylinderinhalts, sowohl Wasser als auch Kochsalz, in die Drüsenschläuche gepreßt wird, so daß der Inhalt des Glaszylinders gleichmäßig an Wasser und Salz verlieren muß.

Es muß also zum mindesten bei der von Reid, Cohnheim und mir angewandten Versuchsanordnung zunächst ein physiologischer Vorgang stattfinden.

6. Zusammenfassung.

1. Es wird die sekretorische Tätigkeit des Froschmagens untersucht, indem ein kleiner Glaszylinder mit einer isotonischen Lösung gefüllt wird, deren Einfluß auf die Magenschleimhaut bestimmt werden soll. Der Zylinder wird mit einem Stückchen Schleimhaut bespannt. Dieser Zylinder wird in ein größeres Gefäß gebracht, das mit derselben Flüssigkeit beschickt worden ist.

2. Betrachtet wird vor allem eine Veränderung im Chlorgehalt des kleinen Zylinders.

3. Unter dem Einfluß von Kochsalz findet eine in den einzelnen Versuchen wechselnde Zunahme des Chlorgehalts statt.

4. Durch Zusatz von Pilocarpin wird die Vermehrung ein wenig gesteigert.

5. Durch Zusatz von Atropin findet im allgemeinen eine Hemmung statt, seltener eine Vermehrung.

6. Urethan bewirkt in 2%iger Lösung eine Zunahme, in 4%iger fast eine Aufhebung der Verschiebung des Chlors im Zylinder.

7. Bei Anwendung von Natriumnitrat kann im Zylinder Chlor nachgewiesen werden.

8. Das sezernierte Chlor stammt zum Teil aus der Magenschleimhaut, zum größeren Teil aus der Außenflüssigkeit.

9. Das sezernierte Chlor dürfte wohl teilweise an Wasserstoff gebunden sein, zum Teil aber auch an Natrium.

10. Neben der Sekretion kommt es auch zu einer Aufnahme von Chlor. Der Chlorgehalt der in Kochsalzlösung liegenden Schleimhaut nimmt bedeutend zu, schwächer in Pilocarpin- und Atropinlösungen.

11. Die Chlorverschiebung läßt sich nicht durch einfache physikalisch-chemische Vorgänge erklären. Vielmehr spielen dabei auch „physiologische“ Kräfte eine Rolle.

Zum Schluß möchte ich auch an dieser Stelle Herrn Professor Winterstein meinen ergebensten Dank aussprechen für die vielen Ratschläge, durch die er diese Arbeit förderte.

Über den Einfluß der Narkotica auf die Durchlässigkeit von Blutkörperchen für Traubenzucker und Harnstoff.

Von

Gertrud Katz.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Kiel.)

(Eingegangen am 27. Mai 1918.)

Man neigt gegenwärtig mehr und mehr zu der Ansicht, die Narkose als eine Störung der normalen Durchlässigkeit der Zellen aufzufassen. Insofern als man unter Narkose eine Aufhebung der Erregbarkeit versteht, paßt diese Vorstellung vom Wesen der Narkose auch gut zu dem Bild, das man sich von dem Vorgang der Erregung gemacht hat. Denn namentlich elektrische Messungen (Messungen über die elektromotorischen Kräfte, über den elektrischen Widerstand und über die Polarisierbarkeit der erregbaren Teile) haben gezeigt, daß Erregung mit einer Steigerung der Durchlässigkeit einhergeht.

Die Narkotica bewirken nun, je nach der Konzentration, in der sie angewendet werden, entweder Erhöhung oder Verminderung der Durchlässigkeit.

Die Erhöhung ist eine schon lange bekannte Erscheinung; L. Hermann[1]) hat schon vor 50 Jahren darauf hingewiesen, daß die Narkotica in freilich erheblich größerer Konzentration, als man sie zum Narkotisieren verwendet, bei Blutkörperchen Hämoglobinaustritt bewirken. Quantitative Messungen von Fühner und Neubauer[2]) haben dann viel später gezeigt, daß dies hämolytische Vermögen der verschiedenen Narkotica ihrer Fähigkeit zu narkotisieren genau parallel läuft. Nach den Untersuchungen von Höber[3]) erzeugen Narkotica in übernarkotischer Kon-

[1]) L. Hermann, Arch. f. Physiol. **1866**, 27.

[2]) Fühner und Neubauer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **56**, 333, 1907.

[3]) Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. **120**, 492, 1907.

zentration, wenn man sie lokal auf einen Muskel wirken läßt, ein elektronegatives Verhalten gerade so, als wenn man die Muskeloberfläche an der Stelle zerstört, und Czapek[1]) beobachtete bei Pflanzenzellen, daß eine dem Hämoglobinaustritt ganz analoge Exosmose von Gerbsäure durch größere Dosen von Narkoticum erzeugt werden kann.

Der gegenteilige Effekt der Narkose, die Verminderung der Durchlässigkeit der Zellen, ist erst später beobachtet worden; er beansprucht aber insofern von vornherein ein besonderes Interesse, als dieser Vorgang durch Narkoticumkonzentrationen erzeugt werden kann, die nicht, wie bei den Durchlässigkeitssteigerungen, weit über die narkotische Grenzkonzentration hinausgehen, sondern sich im Gegenteil im Gebiet der pharmakologisch verwendeten Dosen halten. Dadurch wird die Auffassung begünstigt, daß von den zwei Narkoticumwirkungen, der Durchlässigkeitssteigerung und der Durchlässigkeitshemmung, die letztere die eigentliche Narkose bedeutet, und in dieser Ansicht wird man noch bestärkt, wenn man weiter bedenkt, daß die angeführten Steigerungen der Durchlässigkeit fast stets irreversible Prozesse, die Verminderungen reversible Prozesse sind; die Narkose ist ja aber an sich eine vorübergehende Funktionsstörung. Die Auffassung der Narkose als einer Verminderung der Durchlässigkeit fügt sich auch insofern gut in das Gesamtbild der hierher gehörigen Zellvorgänge, als die Narkose das Gegenteil von Erregung bedeutet, und Erregung, wie wir sahen, mit Steigerung der Durchlässigkeit verknüpft ist.

Was nun die Beobachtungen über die Verminderung der Durchlässigkeit anlangt, so kann ganz allgemein von ihnen gesagt werden, daß, ebenso wie die Beobachtungen über die Durchlässigkeitssteigerung eigentlich nichts weiter bedeuten, als die Feststellung eines mehr oder weniger geschwinden Zerfalls der Zellsubstanz, die bisher beobachteten Durchlässigkeitsverminderungen fast samt und sonders in einem bloßen Schutz der Zelle vor einer irgendwie bedingten Auflösung, in einer Hemmung des Verlustes an Bestandteilen des Protoplasten, oder, noch allgemeiner gesagt, in einem Schutz vor einem schädigenden Agens durch das Narkoticum bestehen. So hat Höber[2]) zuerst gefunden, daß die Störung im elektromotorischen Verhalten, die ein Muskel bei Behandlung mit Kalisalzen erleidet, und die als der Ausdruck einer erhöhten Durchlässigkeit für im Innern des Muskels enthaltenen Ionen aufgefaßt werden kann, durch kleine Dosen Narkoticum gehemmt werden kann. Lillie[3]) beobachtete bald darauf, daß der Pigmentaustritt, der bei Seeigeleiern erfolgt, wenn man sie in isotonische Lösungen von Natrium- oder Kaliumsalzen einlegt, durch kleine Mengen von Narkoticum zu verhindern ist. Arrhenius und Bubanovic[4]) sowie Traube[5]) stellten die analoge

[1]) Czapek, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 28, 159 u. 480, 1907.
[2]) Höber, l. c.
[3]) R. S. Lillie, Americ. Journ. of physiol. 30, 1, 1912, auch 21, 14, 1909.
[4]) Arrhenius und Bubanovic, Meddel. K. Vetensk. Akad. Nobelinstitut 2, Nr. 32, 1913.
[5]) Traube, diese Zeitschr. 10, 371, 1908.

Erscheinung bei roten Blutkörperchen fest; wie nämlich nach der zitierten alten Angabe von Hermann der Hämoglobinaustritt durch große Narkoticumkonzentrationen hervorgerufen wird, so kann er, wenn er durch geringfügige Beschädigung der Blutkörperchen, z. B. durch hypotonische Lösungen, bewirkt wird, durch kleine Narkoticumkonzentrationen hintangehalten werden. Ferner ist durch Joel[1]) gezeigt, daß die geringfügige Alteration, die Blutkörperchen durch Suspension in einer isotonischen Rohrzuckerlösung erleiden, und die sich in einer langsamen Steigerung der elektrischen Leitfähigkeit äußert, durch wenig Narkoticum gehemmt, durch viel Narkoticum gefördert werden kann. Endlich wies Mc Clendon[2]) nach, daß die an sich für Salze völlig undurchlässigen Eier von Esox Chloride aus ihrem Innern austreten lassen, wenn man sie in 0,1 molare Natriumnitrat-Lösung einlegt, daß dieser Austritt aber durch kleine Mengen von Alkohol oder Äther verhindert werden kann.

In allen diesen Fällen handelt es sich, wie gesagt, stets um eine Schutzwirkung, die das Narkoticum gegenüber einem schädlichen Einfluß ausübt. Anders liegen die Verhältnisse bei folgenden Beobachtungen über Verminderung der Durchlässigkeit: Osterhout[3]) legte zahlreiche Scheiben aus dem Thallus von Laminaria geldrollenartig übereinander und untersuchte die elektrische Leitfähigkeit der mit Meerwasser durchtränkten Rollen; er fand, daß, wenn dem Meerwasser kleine Mengen Narkoticum zugesetzt wurden, die Leitfähigkeit sank, wenn große Mengen zugesetzt wurden, sie stieg. Mit Recht wendet sich Winterstein[4]) in einer gleich noch näher zu erörternden Untersuchung gegen den bedingungslosen Schluß von Osterhout, daß die Änderungen der Leitfähigkeit Ausdruck von Durchlässigkeitsänderungen seien; dieser Schluß ist deshalb nicht zwingend, weil möglicherweise die Leitfähigkeit des ganzen Zellinnern durch das Narkoticum beeinflußt wird, und nicht, oder nicht bloß die Durchlässigkeit für Ionen. Lepeschkin[5]) verfolgte den Einfluß der Narkose auf das Eindringen von Farbstoffen und von Salpeter aus einer Lösung ins Innere von Spirogyrazellen. Diese Untersuchung zeichnet sich von allen bisher referierten Arbeiten durch die Eindeutigkeit der Fragestellung aus. Während in den übrigen Versuchen die Autoren von der geschädigten Zelle ausgehen, während sie den durch die Schädigung erzeugten Austritt von Bestandteilen des Protoplasmas als die Folge einer Durchlässigkeitssteigerung deuten, um sich dann die Frage vorzulegen, ob die Durchlässigkeitssteigerung durch die Narkotica zu bekämpfen möglich sei, geht Lepeschkin von der unversehrten Zelle aus, bietet ihr einen Stoff sozusagen als Nahrung, den sie notorisch aufnimmt, und sieht zu, was die Zelle in Gegenwart von Narkoticum mit dem Stoff anfängt. In den übrigen Versuchen handelt es

[1]) Joel, Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, 5, 1915.
[2]) Mc Clendon, Americ. Journ. of physiol. **38**, 173, 1915.
[3]) Osterhout, Science **37**, 111, 1913.
[4]) H. Winterstein, diese Zeitschr. **75**, 71, 1916.
[5]) Lepeschkin, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. **29**, 349, 1911.

sich also um die Bewegung beliebiger Stoffe aus nicht ganz durchsichtigen Gründen von innen nach außen, hier um die Bewegung bestimmter ausgewählter, auch unter normalen Verhältnissen eingelassener Stoffe von außen nach innen. Was nun Lepeschkins Versuche mit Farbstoffen anlangt, so gehe ich hier auf sie nicht weiter ein, weil Ruhland[1]) das Ergebnis, Verlangsamung des Eintritts durch die Narkose, nicht bestätigen konnte. Der Eintritt des Salpeters wurde nicht direkt, d. h. auf chemischem Wege, verfolgt, sondern indirekt durch Bestimmung der isotonischen Koeffizienten (mit Rohrzucker als Vergleichsstoff); es zeigte sich, daß bei der Gegenwart kleiner Narkoticummengen der isotonische Koeffizient sich in dem Sinne ändert, daß er auf eine Verringerung der diosmotischen Eigenschaften der Zellen schließen läßt; in Gegenwart großer Narkoticummengen geschieht das Gegenteil. Dies Ergebnis ist jedoch nicht ohne weiteres für die Frage des Zusammenhangs von Narkose und Durchlässigkeit zu verwerten, weil die Salzaufnahme bei den Pflanzenzellen, wie erst kürzlich wieder die schönen Untersuchungen von Fitting[2]) gelehrt haben, ein komplizierter und in seiner Natur noch völlig rätselhafter Vorgang ist, an dem die Zellen sich aktiv regulierend beteiligen, nicht aber ein einfacher diosmotischer Prozeß; nur ein solcher liegt aber der physikochemischen Theorie der Narkose, von der hier die Rede ist, zugrunde. Von dem Einfluß der Narkose auf den Eintritt eines bestimmten Stoffes in lebende Zellen handelt sodann nur noch eine Arbeit, die kürzlich von H. Winterstein (l. c.) veröffentlicht worden ist. Winterstein benutzte die dünne Muskellage aus der Bauchwand von Fröschen als Osmometermembranen; die Osmometer wurden mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und in destilliertes Wasser eingestellt, und dann wurden die Größen der Endosmosen von Wasser bei Abwesenheit und bei Gegenwart von Narkoticum in Außen- und Innenflüssigkeit verglichen. Das Ergebnis war eine deutliche Verzögerung der Endosmose durch das Narkoticum, so lange dessen Konzentration sich in der Nähe der narkotischen Grenzkonzentration befand. Hier handelt es sich also um den Eintritt oder vielmehr Durchtritt von Wasser durch die Muskeln. Die Versuchsanordnung ist nur insofern von dem Ideal, wie es etwa in dem Plan der Lepeschkinschen Versuche vorgezeichnet ist, entfernt, als die einseitige Bespülung mit destilliertem Wasser die Muskeln notwendigerweise beschädigt.

Bei dieser Sachlage schien es angemessen, die Frage, ob die Narkotica in Konzentrationen, die die Zellen nicht beschädigen, die Durchlässigkeit für einen von außen in sie hineindiffundierenden Stoff verändern, einer erneuten Untersuchung zu unterwerfen.

Als Untersuchungsobjekt wurden in einer Versuchsreihe

[1]) Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botan. **51**, 376, 1912.

[2]) Fitting, Jahrb. f. wissensch. Botan. **56**, 1, 1915.

menschliche Blutkörperchen und dazu als diffundierender Stoff Traubenzucker, in einer zweiten Versuchsreihe Rinderblutkörperchen und dazu als diffundierender Stoff Harnstoff gewählt. Die menschlichen Blutkörperchen unterscheiden sich bekanntlich von den Blutkörperchen vieler anderer Tiere durch ihre Durchlässigkeit für Traubenzucker und andere Monosaccharide[1]); worin die Ursache für sein besonderes Verhalten zu suchen ist, ist bisher vollkommen unbekannt. Wenn wir darum etwa von der Voraussetzung ausgehen, daß der Traubenzuckereintritt ein einfacher Diffusionsvorgang ist, so müssen wir uns bewußt sein, daß dies nur die allereinfachste Annahme ist. Anders bei der Durchlässigkeit der Rinderblutkörperchen für Harnstoff! Nach den Untersuchungen von Overton[2]), Grijns[3]), Hedin[4]) u. a. ist die Permeabilität für den Harnstoff als eine generelle Eigenschaft aller Zellen anzusehen und hängt mit ihrer phyisikalisch-chemischen Struktur zusammen. Der Durchtritt des Harnstoffs ist daher mit großer Wahrscheinlichkeit als ein vom Standpunkt der Zelle aus rein passiver Vorgang anzusehen.

I. Versuche mit menschlichen Blutkörperchen und Traubenzucker.

Methodik.

Die Versuche sind auf zweierlei Weise ausgeführt. Erstens wurde die Durchlässigkeit der Blutkörperchen für den Traubenzucker auf indirektem Wege diosmotisch geprüft, zweitens direkt durch chemische Analyse. In der ersten Versuchsreihe wurden gemessene Blutkörperchenmengen in gleiche Volumina isotonischer Traubenzuckerlösung eingetragen, die verschiedene von Null ansteigende Konzentrationen Narkoticum enthielten. Zentrifugiert man Proben dieser Gemische von Zeit zu Zeit im Hämatokriten, so zeigt sich, daß das Blutkörperchenvolumen durch Wasseraufnahme allmählich zunimmt. Es wurde nun

---

[1]) Rona und Michaelis, diese Zeitschr. **18**, 375 und 514, 1909. — Masing, Arch. f. d. ges. Physiol. **149**, 227, 1912. — Kozawa, diese Zeitschr. **60**, 231, 1914.

[2]) Overton, Arch. f. d. ges. Physiol. **92**, 115, 1902.

[3]) Grijns, Arch. f. d. ges. Physiol. **63**, 86, 1890.

[4]) Hedin, Arch. f. d. ges. Physiol. **68**, 229, 1897; **70**, 525, 1898.

gemessen, ob die Gegenwart von Narkoticum auf diesen Wassereintritt einen Einfluß ausübt. In der zweiten Versuchsreihe wurden zu je zwei Blutkörperchensuspensionen, von denen die eine Narkoticum enthielt, die andere nicht, ein wenig Traubenzucker bis zu einem Gehalt von 0,5 % hinzugefügt, umgeschüttelt, und dann nach einer gewissen Zeit analytisch ermittelt, ob die Verteilung des Zuckers in den beiden Gemischen auf Blutkörperchen und Suspensionsmedium verschieden ausgefallen war. Die chemische Analyse geschah, nach Entfernung des Eiweißes mit kolloidalem Eisenhydroxyd nach Rona und Michaelis, durch Titration nach Bertrand. Eine genauere Schilderung der Methodik folgt in dem Bericht über die einzelnen Versuche.

Hämatokrit-Versuche.

In Zentrifugenröhrchen, die genau auf Zehntel-Kubikzentimeter geeicht waren, wurden gleiche Mengen menschlicher Blutkörperchen mit gleichen Mengen 0,95 %iger Kochsalzlösung, der verschiedene Mengen Narkoticum zugesetzt waren, 2- bis 3 mal durchgewaschen. Als Narkoticum verwendete ich Heptylalkohol und Thymol; sie gewähren nach den Beobachtungen von Joel (l. c.) den Vorteil, daß sie erstens mit den Blutkörperchen relativ rasch ins Verteilungsgleichgewicht kommen, und daß sie zweitens, was wichtiger ist, die Reibung zwischen Blutkörperchen und Suspensionsmittel nicht derart vermehren, daß sie die Sedimentierung der Blutkörperchen beim Zentrifugieren verzögern und dadurch eine Volumzunahme vortäuschen. Von den durchgewaschenen Blutkörperchen wurden dann je 2 ccm mit je 4 ccm 5,45 %iger Traubenzuckerlösung, die mit entsprechenden Mengen Narkoticum versetzt war, gemischt und von Zeit zu Zeit in einer kleinen Probe das Blutkörperchenvolumen hämatokritisch bestimmt. Manchmal wurde zur Kontrolle bei einer der Mischungen statt Traubenzuckerlösung Kochsalzlösung genommen, in der sich das Blutkörperchenvolumen natürlich nicht verändern darf.

In den folgenden Tabellen bedeuten die Zahlen Blutkörperchenvolumina in Prozenten. Den Zahlen sind meist Angaben über die Farbe der über den Blutkörperchen stehenden Lösung beigefügt. Die Stundenzahl rechnet von der Herstellung der Mischung ab.

a) Versuche mit Heptylalkohol.

Der Heptylalkohol wurde in 5 % iger äthylalkoholischer Lösung den verschiedenen Proben zugesetzt.

Versuch 1.

Std.	NaCl	Traubenzucker	Traubenzucker + 0,005 % Hept.
1/4	30,7	33,7	32,0
1 1/4	32,0	37,9	39,0
4 3/4	32,1	46,3	46,3

Versuch 2.

Std.	NaCl	Traubenzucker	Traubenzucker + 0,005 % Hept.
1/4	32,7 farblos	32,2 leichte Hämolyse	31,8 leichte Hämolyse
1 1/4	33,6 „	36,3 „ „	36,0 „ „
5	32,7 „	45,2 „ „	45,2 „ „

Versuch 3.

Std.	Traubenzucker	Traubenzucker + 0,01 % Hept.	Traubenzucker + 0,05 % Hept.	Traubenzucker + 0,1 % Hept.
1/4	36,6 farblos	34,7 farblos	34,3 farblos	33,9 farblos
1 1/4	40,0 „	39,0 fast farbl.	35,0 leichte Hämol.	36,5 leichte Hämol.
3 1/2	45,9 fast farbl.	44,0 „ „	42,1 rötl.-gelb	39,6 stärker rötl.-gelb
5	49,4 rötl.-gelb	50,5 rötl.-gelb	44,2 „	40,8 „ „
20 1/2	55,0 „	54,7 „	44,9 „	42,7 „ „

Diese Versuche lehren folgendes: Ein Zusatz von 0,005 % Heptylalkohol — eine Narkoticumkonzentration, bei der Joel eine Verzögerung im Elektrolytaustritt aus den Blutkörperchen feststellte — verändert die Schwellung der Blutkörperchen in isotonischer Traubenzuckerlösung nicht (Versuch 1 und 2). Auch ein Zusatz von 0,01 % Heptylalkohol ist indifferent. 0,05 und 0,1 % Heptylalkohol dagegen verkleinern das hämatokritisch gemessene Blutkörperchenvolumen im Vergleich zu 0 bis 0,01 % Heptylalkohol (Versuch 3); aber das ist kein Beweis für eine Hemmung der osmotischen Schwellung, sondern die Farbe der über den Blutkörperchen stehenden Lösung lehrt, daß rasch Hämolyse einsetzt, weswegen das kleinere Blutkörperchenvolumen als Folge der Auflösung eines Teils der Blutkörperchen aufgefaßt werden kann. Auch in der

isotonischen Traubenzuckerlösung ohne Narkoticumzusatz kommt es allmählich zur Hämolyse, und zwar aus osmotischen Gründen; denn in einer isotonischen Lösung des nicht in die Blutkörperchen eindringenden Rohrzuckers bleibt die Hämolyse aus (siehe Versuch 7).

Versuch 4.

Std.	Traubenzucker	Traubenz. + 0,0075 % Hept.	Traubenzucker + 0,05 % Hept.	Traubenzucker + 0,1 % Hept.
1/2	32,6 leicht rötl.-gelb	36,9 farblos	34,8 rötl.-gelb	34,4 rötl.-gelb
1 1/4	40,0 " "	41,9 "	41,0 "	40,6 stärker rötl.-gelb
5 3/4	47,1 " "	49,0 "	48,4 "	39,8 rot

Der Versuch 4 ist, abgesehen davon, daß er wiederum zeigt, daß kleine Narkoticummengen (0,0075 %) die osmotische Schwellung der Blutkörperchen nicht verzögern, wegen der beobachteten Farbänderung in den über den Blutkörperchen stehenden Lösungen von Interesse. Man sieht nämlich, daß, ähnlich wie in den Versuchen von Arrhenius und Bubanovic und von Traube, der Hämoglobinaustritt durch kleine Narkoticumkonzentrationen — hier 0,0075 % Heptylalkohol — gehemmt werden kann.

Das Gleiche lehrt folgender Versuch, bei dem allein die jeweilige Farbe des Suspensionsmittels festgestellt wurde.

Versuch 5.

Std.	Traubenzucker	Traubenzucker + 0,005 % Hept.	Traubenzucker + 0,02 % Hept.	Traubenzucker + 0,05 % Hept.
1/4	farblos	Spur rötl.-gelb	farblos	Spur rötl.-gelb
1	Spur rötl.-gelb	" "	"	rötlich
5	rot	hellrot	Spur rötl.-gelb	rot
19	"	rot	hellrot	"

Also 0,02 % Heptylalkohol hemmt die Hämolyse deutlich.

b) Versuche mit Thymol.

Das Thymol wurde in 0,5 %iger äthylalkoholischer Lösung den verschiedenen Proben zugesetzt.

Versuch 6.

Std.	Traubenzucker	Traubenz. + 0,002 % Thym.	Traubenzucker + 0,01 % Thymol	Traubenzucker + 0,05 % Thymol
1/2	35,7 farblos	36,9 farblos	34,8 leicht rötl.-gelb	35,4 leicht rötl.-gelb
1 1/2	38,6 etwas gefärbt	38,9 fast farbl.	37,9 " "	38,5 " "
5 1/2	50,2 leicht rötl.-gelb	52,0 " "	46,8 rötlich	43,7 rot

Versuch 7.

Std.	Rohrzucker	Trauben-zucker	Traubenz. + 0,002 % Thym.	Traubenz. + 0,01 % Thym.	Traub. + 0,05 % Th.	Rohrz. + 0,05 % Th.
3/4	fast farblos	rötlich-gelb	fast farblos	etwas rötlich-gelb	rot	rot
1 1/4	sehr schwach rötl.-gelb	schwach rötlich-gelb	rötlich-gelb	schwach rötlich-gelb	"	"
18	schwach rötl.-gelb	rötlich-gelb	schwach rötlich-gelb	rötlich-gelb	"	"

Nach den Versuchen von Joel wirken 0,001 bis 0,005 % Thymol dem Elektrolytaustritt aus den Blutkörperchen entgegen; eine Hemmung der osmotischen Schwellung als Ausdruck einer verminderten Durchlässigkeit der Blutkörperchen für Traubenzucker wird in Versuch 6 bei 0,002 % Thymol jedoch nicht beobachtet. Wohl aber wird von 0,002 bis 0,005 % Thymol der Hämoglobinaustritt verzögert. Umgekehrt befördern 0,01 bis 0,05 % Thymol die Hämolyse und verkleinern dadurch das hämatokritisch bestimmte Blutkörperchenvolumen, bewirken also scheinbar eine Hemmung der osmotischen Schwellung.

Ziehen wir das Fazit dieser Versuche für unsere Fragestellung: Da alle chemisch indifferenten gelösten Stoffe, für welche Zellen durchlässig sind, auch in isotonischer Konzentration eine Volumzunahme bei den in den Lösungen suspendierten Zellen verursachen, die um so geschwinder vonstatten geht, je größer die Durchlässigkeit ist, so kann erwartet werden, daß, wenn Narkotica die Durchlässigkeit vermindern, dies in einer verlangsamten Schwellung zum Ausdruck kommt. Diese Verzögerung ist nun in den beschriebenen Versuchen mit Traubenzucker nicht beobachtet worden. Dennoch erscheint der Schluß, daß die Narkotica den Durchtritt des Traubenzuckers nicht verzögern, unsicher. Man könnte nämlich dagegen einwenden, daß der Hämatokrit nur deshalb in einer Traubenzuckerlösung und in Traubenzuckerlösung + etwas Narkoticum ungefähr gleiches Volumen anzeigt, weil in der reinen Traubenzuckerlösung ungefähr so viel Blutkörperchenvolumen weghämolysiert wird, wie der relativen Schrumpfung in der mit Narkoticum versetzten Traubenzuckerlösung entspricht. Wenn dieser Einwand vielleicht auch nicht sehr gewichtig erscheint, so

wurde trotzdem unsere Frage noch auf eine zweite Weise zu beantworten versucht.

Chemische Analysen.

Das hierbei verwendete Blut war meistens durch Schlagen defibriniert, nur ausnahmsweise durch Oxalat ungerinnbar gemacht; ein Unterschied in der Durchlässigkeit je nach dieser Vorbereitung, besteht nicht. Zu den Versuchen wurden stets die gleichen Mengen von gut durchmischtem Blut in 4 der genannten in 0,1 ccm eingeteilten Gläser zentrifugiert; in allen wurde gleich viel Serum abgehoben und genau durch 0,95 $^0/_0$ige Kochsalzlösung mit oder ohne Narkoticum ersetzt, dies 2- bis 3 mal wiederholt und zum Schluß die Kochsalzlösung durch eine andere Kochsalzlösung ersetzt, die, neben der entsprechenden Menge Narkoticum, Traubenzucker enthielt. Dann wurde das Blut eine Zeitlang stehen gelassen und danach der Inhalt von zwei der Röhrchen direkt zur Traubenzuckeranalyse verwendet, die anderen zwei zentrifugiert und im abgehobenen Serum der Zuckergehalt bestimmt. Ferner wurden Proben zur Blutkörperchenvolumbestimmung im Hämatokriten genommen, so daß der Zuckergehalt der Blutkörperchen durch Rechnung zu finden war. Als Narkotica kamen wieder Heptylalkohol und Thymol in Anwendung.

Für den diosmotischen Übergang des Traubenzuckers in die Blutkörperchen wurde das Blut in den ersten Versuchen nach der Zuckerzumischung 20 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen, zur Serumgewinnung danach 20 Minuten zentrifugiert. Die Ergebnisse sind aus den folgenden Tabellen ersichtlich, in denen die Zahlen Prozente Traubenzucker bedeuten.

Versuch	Heptylalkohol $^0/_0$	Ohne Narkoticum			Mit Narkoticum		
		Blutkörperch.	Serum	Blutkörperch.: Serum	Blutkörperch.	Serum	Blutkörperch.: Serum
1	0,005	0,494	0,682	1 : 1,4	0,448	0,773	1 : **1,7**
2	0,015	0,586	0,700	1 : 1,2	0,507	0,701	1 : **1,4**
3	0,015	0,582	0,632	1 : 1,1	0,557	0,518	1 : **0,9**

Ein deutlicher Unterschied in der Verteilung des Zuckers auf Serum und Blutkörperchen wird hiernach also durch 0,005 bis 0,015 $^0/_0$ Heptylalkohol ebensowenig bewirkt, wie durch

diese noch nicht hämolysierenden, im Gegenteil die Hämolyse hemmenden Heptylalkoholmengen die Schwellung der Blutkörperchen in den isotonischen Traubenzuckerlösungen verändert wurde. Aber nach den Untersuchungen von Masing[1]) über den Einfluß der Temperatur auf die Geschwindigkeit des Übertritts von Traubenzucker in die Blutkörperchen konnte das Ergebnis auch darauf zurückzuführen sein, daß innerhalb der 20 Minuten, die das Blut nach Zumischung des Zuckers stand, zusammen mit den 20 Minuten Zentrifugieren auf alle Fälle Verteilungsgleichgewicht eintritt, so daß eine etwa vorhandene anfängliche Differenz im Eintritt des Zuckers übersehen werden mußte. Deshalb wurden in den folgenden Versuchen gekühltes Blut und gekühlte Lösung vermischt und die Mischung gekühlt stehen gelassen.

Versuch 4: Das Blut wird nach Zumischung des Zuckers $^1/_2$ Stunde bei 10^0 stehen gelassen, darauf 20 Minuten bei Zimmertemperatur zentrifugiert:

Ohne Narkoticum.	Mit 0,005 $^0/_0$ Heptylalkohol.
Blutkörperchen: Serum	Blutkörperchen: Serum
= 0,373 : 0,758 = 1 : **2,03**	= 0,540 : 0,652 = 1 : **1,21**

Versuch 5: Das Blut wird 1 Stunde in Schnee gekühlt, darauf 5 Minuten zentrifugiert (ein Versuch ergab, daß bei dieser Behandlung das Verteilungsgleichgewicht innerhalb der Versuchszeit noch nicht erreicht wird):

Ohne Narkoticum.	Mit 0,02 $^0/_0$ Heptylalkohol.
Blutkörperchen: Serum	Blutkörperchen: Serum
= 0,083 : 0,800 = 1 : **9,6**	= 0,141 : 0,800 = 1 : **5,7**

Versuch 6 und 7: Das Blut wird für 1 Stunde in Eiswasser gestellt, darauf nur 5 Minuten bei Zimmertemperatur zentrifugiert:

Ohne Narkoticum.	Mit 0,002 $^0/_0$ Thymol.
Blutkörperchen: Serum	Blutkörperchen: Serum
= 0,522 : 0,700 = 1 : **1,34**	= 0,522 : 0,653 = 1 : **1,25**
Ohne Narkoticum.	Mit 0,02 $^0/_0$ Heptylalkohol.
Blutkörperchen: Serum	Blutkörperchen: Serum
= 0,311 : 0,712 = 1 : **2,22**	= 0,301 : 0,712 = 1 : **2,36**

Aus diesen Werten der Versuche 4 bis 7 ist ersichtlich, daß die Narkotica in Konzentrationen, bei denen sie den Austritt der Innenbestandteile aus den Blutkörperchen hemmen, den Übertritt von Traubenzucker von

---

[1]) Masing, Arch. f. d. ges. Physiol. **156**, 410, 1914.

außen nach innen nicht hemmen. Die chemischen Analysen führen also zu dem gleichen Ergebnis wie die Hämatokritexperimente.

II. Versuche mit Rinderblutkörperchen und Harnstoff.

In dieser Versuchsreihe wurde allein auf chemischem Wege die Verteilung des Harnstoffs auf Blutkörperchen und Serum untersucht; Eintragung der Blutkörperchen in eine reine isotonische Harnstofflösung zum Zweck hämatokritischer Verfolgung des Harnstoffeintritts verbietet sich wegen der sofort einsetzenden starken Hämolyse. Das verwendete Blut war stets defibriniert. Der Harnstoffzusatz bewegte sich zwischen 0,3 und 0,5 %. Die Analysen wurden gerade so wie bei der Traubenzuckerbestimmung nach Enteiweißung des Blutes oder Serums mit kolloidalem Eisenhydroxyd vorgenommen; die Filtrate wurden eingedampft und der Harnstoff nach dem Kjeldahlverfahren bestimmt. Aus dem gleichen Grunde wie bei den Traubenzuckeranalysen wurde nach Vermischen von Blut und Harnstofflösung 20 bis 30 Minuten in Eiswasser gekühlt und danach zur Serumgewinnung nur 5 Minuten lang zentrifugiert. Als Narkoticum diente stets Thymol.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt; die Zahlen bedeuten Prozente Harnstoff.

Versuch	Thymol %	Ohne Narkoticum			Mit Narkoticum		
		Blutkörperch.	Serum	Blutkörperch.: Serum	Blutkörperch.	Serum	Blutkörperch.: Serum
1	0,005	0,323	0,322	1 : 1	0,291	0,332	**1 : 1,14**
2	0,005	0,464	0,540	1 : 1,16	0,385	0,528	**1 : 1,37**
3	0,005	0,485	0,498	1 : 1,03	0,371	0,510	**1 : 1,37**
4	0,005	0,499	0,525	1 : 1,05	0,414	0,560	**1 : 1,35**

Die Zusammenstellung lehrt, daß das Thymol in allen Versuchen den Übertritt des Harnstoffs in die Blutkörperchen etwas verzögerte.

Wir kommen demnach zu folgendem Gesamtergebnis: Während der Eintritt des Traubenzuckers in die menschlichen Blutkörperchen mit Hilfe von Heptylalkohol und von Thymol nicht verzögert werden konnte, wird bei den Rinderblutkörperchen der Eintritt von Harnstoff durch Thymol etwas gehemmt. —

Leider mußten die Versuche an dieser Stelle abgebrochen werden. Ihr Ergebnis drängt auf die Beantwortung der Frage hin, wie es zu erklären ist, daß nach der einen Reihe von Versuchen das Narkoticum die Permeabilität vermindert und nach der anderen sie unverändert läßt. In der einleitenden Besprechung wurde darauf hingewiesen, daß die Permeabilität der menschlichen Blutkörperchen für Traubenzucker möglicherweise von einer anderen Natur ist als die Permeabilität der Rinderblutkörperchen für Harnstoff. Der Harnstoff gehört in die Kategorie der mehr oder weniger lipoidlöslichen Stoffe, die nach Overton sämtlich in die Zellen eingelassen werden müssen, weil die Plasmahaut aus Lipoiden aufgebaut ist. Bekanntlich ist die Lipoidtheorie vielfach angefochten worden. Aber wie dem auch sein mag, jedenfalls gehört der Harnstoff der großen Gruppe von Verbindungen an, die in alle Zellen, in tierische wie in pflanzliche, eindringen. Dieser Gruppe von Stoffen, der der Harnstoff angehört, gehört aber der Traubenzucker nicht an. Seine Aufnahme speziell durch die Blutkörperchen des Menschen ist ein Sonderfall. Insofern ist es vielleicht verständlich, daß ein Narkoticum den Eintritt von Traubenzucker und den von Harnstoff nicht gleichartig beeinflußt. Ob unser Versuchsergebnis aber mit diesen Zusammenhängen wirklich etwas zu tun hat, das wird erst durch eine große Zahl von Versuchen zu entscheiden sein, in denen der Einfluß von Narkoticis auf den Eintritt aller möglichen mehr oder weniger lipoidlöslichen Stoffe einerseits und andererseits ihr Einfluß auf den Eintritt von anderen Monosacchariden, die sich nach Kozawa den menschlichen Blutkörperchen gegenüber gerade so verhalten wie Traubenzucker, untersucht sein wird.

Zusammenfassung.

1. Der Eintritt von Traubenzucker in menschliche Blutkörperchen wird durch die Narkotica Heptylalkohol und Thymol nicht gehemmt.

2. Der Eintritt von Harnstoff in die Blutkörperchen vom Rind wird durch Thymol verzögert.

Die hier beschriebenen Versuche sind auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Höber ausgeführt worden.

Beiträge zur Chemie der Wassermannschen Reaktion.

Von

Ludwig Heller.

(Aus der k. u. k. Wassermann-Station Nr. 4 Lemberg.)

(Eingegangen am 28. Mai 1918.)

Zwei Eigenschaften des luetischen Serums sind uns bekannt, die das luetische Serum vom Normalserum unterscheiden. Erstens gibt das luetische Serum unterschiedlich vom Normalserum die W. R. (unter W. R. soll in dieser Arbeit die mit Normalextrakt ausgeführte Probe verstanden werden), zweitens ist das luetische Serumglobulin leichter fällbar als das normale Serumglobulin. Ob diese leichtere Fällbarkeit durch die vergrößerte Globulinmenge oder durch eine gewisse qualitative Veränderung des Globulins verursacht wird, ist nicht entschieden. Eine ganze Reihe der Reaktionen begründet sich auf der eben erwähnten Eigenschaft des luetischen Serums: Klausner, Bruck, Porges, Hermann-Perutz usw. Diese Reaktionen stimmen mit der W. R. in einer großen Prozentzahl überein Es war der Gedanke naheliegend, daß die W. R., die bekanntlich keine allgemein angenommene Erklärung hat, eben auf die leichtere Fällbarkeit des luetischen Serumglobulins sich begründet. Da bei der W. R. keine sichtbare Fällung entsteht, ist es selbstverständlich, daß man hier an eine ultramikroskopische Fällung denken muß. Die Annahme, daß eine ultramikroskopische Kolloidfällung Komplement adsorbieren oder das Komplement mit sich reißen kann, ist durch die Untersuchungen von Seligmann begründet. Andererseits hat **Jakobsthal** festgestellt, daß in der Mischung von luetischem Serum und Normalextrakt eine ultramikroskopische Fällung.

entsteht. Auf Grund dieser Erwägungen habe ich mir die Aufgabe gestellt, einige eiweißfällende Reagenzien in der Hinsicht zu untersuchen, ob sie einen W.-Antigen-Charakter besitzen. Die ersten Resultate meiner Untersuchungen wollte ich eben zusammenstellen, als ich durch neuere Literatur erfuhr, daß dieselbe Frage in der letzten Zeit auch Bruck aufgestellt hat.

Es sollen zunächst Versuche besprochen werden, in denen es sich um die Frage der sogenannten Eigenhemmung handelt.

Meine Versuche habe ich mit dem von L. Berzeller publizierten Mikrostativ ausgeführt, das eine große Sparsamkeit mit Material ermöglicht[1]). Ich habe mit weniger als 24 Stunden alten inaktiven Serummischungen gearbeitet. In die positive Mischung habe ich W. stark positive, in die Normalserummischung von der nicht luetischen Abteilung stammende W. negative Sera genommen. In dem Versuch 1 sind gleiche Dosen einer positiven und negativen Serummischung mit von unten nach oben absteigenden Dosen des Natriumchlorids eingestellt. Das Komplement ist in drei von links nach rechts absteigenden Konzentrationen verwendet. Das Gesamtvolumen einer Reaktion ist 0,25 ccm. Davon: Serum 0,025 ccm, Komplement (von dem mit phys. NaCl entsprechend verdünnten) 0,025 ccm, NaCl (von der betreffenden Konzentration) 0,1 ccm. Das hämoly-

1. Versuch.

Konzentration der NaCl-Lösung	Negative Serummischung			+++ positive Serummischung		
	Komplement			Komplement		
	1 : 5	1 : 10	1 : 20	1 : 5	1 : 10	1 : 20
0,470	—	—	±	—	—	+
0,703	—	—	±	—	—	+
0,936	—	—	+	—	±	++
1,169	—	±	++	—	+	+++
1,402	±	+++	+++	±	+++	+++
1,635	++	+++	+++	+++	+++	+++
1,868	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2,101	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2,334	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2,567	+++	+++	+++	+++	+++	+++

[1]) L. Berzeller, diese Zeitschr. 83, 1917.

2. Versuch.

Konzentration der NaCl-Lösung	NaCl-Kontrolle			Negative Serummischung			+++ positive Serummischung		
	Komplement			Komplement			Komplement		
	1:3	1:6	1:9	1:3	1:6	1:9	1:3	1:6	1:9
1,868	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2,101	–	–	–	–	–	–	–	–	±
2,334	–	–	–	–	–	±	–	±	+
2,567	–	–	–	–	–	+	–	++	+++
2,800	–	–	–	–	+	++	±	+++	+++
3,033	–	+	++	–	++	+++	+	+++	+++
3,266	±	++	+++	+	+++	+++	++	+++	+++
3,500	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
3,733	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3,966	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

tische System ist 0,1 ccm, bestehend aus einer in gleicher Menge genommenen Mischung von 5%iger Hammelblutkörperchensuspension und 0,1 : 50 verdünntem hämolytischem Amboceptor. Das Serum und das Komplement habe ich mit einer Capillarpipette eingefüllt. Das verwendete Komplement hat in einer Verdünnung von 1 : 12 das Siebenfache des zur Auflösung der verwendeten Blutkörperchen notwendigen Minimums enthalten. Die verwendete Amboceptordosis war siebenmal so groß wie das Minimum, das zur Auflösung der Blutkörperchen notwendig war. Versuch 2 hat dieselbe Einrichtung, abgesehen davon, daß da auch eine mit den positiven und negativen Serummischungen analogerweise aufgestellte Natriumchloridkontrolle ist, wo also an Stelle des Serums phys. NaCl-Lösung eingefüllt ist. Die Komplementverdünnungen des 1. Versuches sind: 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, dieselbe des 2. Versuches: 1 : 3, 1 : 6, 1 : 9. Das Komplement des 2. Versuches enthält in einer Verdünnung von 1 : 16 das Siebenfache des zur Auflösung notwendigen Minimums. Erste Phase der Reaktion stand 1 Stunde lang, zweite Phase der Reaktion $1^1/_2$ Stunden lang bei 37°. Die Ablesung ist 10 Stunden nach der zweiten Phase geschehen. Wie der 1. Versuch es zeigt, ist die Eigenhemmung eigentlich keine Eigenhemmung, sondern mehr eine Hemmung mit NaCl, mit seinen stufenweise aufsteigenden Dosen wird auch die Eigenhemmung stufenweise stärker, dabei ist natürlich das Serum in gleichen Dosen vorhanden. Zwischen der Eigen-

hemmung des positiven und negativen Serums besteht eine minimale Differenz in dem Sinne, daß das positive Serum stärker eigenhemmend ist. Der 2. Versuch zeigt in seiner NaCl-Kontrolle, daß das NaCl auch selbst antikomplementär wirkt, ebenso wie ein Antigen, in kleineren Dosen allein nicht nur mit irgendeinem Serum, in noch kleineren Dosen nur mit positivem Serum. Aber die Differenzen, die in der Komplementbindung des luetischen und nichtluetischen Serums mit NaCl bestehen, sind sehr minimale. Vielleicht wären sie bei noch größeren NaCl-Konzentrationen deutlicher. Zu solchen Versuchen würde man aber eine Menge Komplement brauchen, da das NaCl in höheren Dosen eine immer größere Unwirksamkeit des Komplementes verursacht. Die Eigenhemmung ist also eine Hemmung mit NaCl, das als eiweißfällendes Mittel einen der Ausfällung des Globulins vorhergehenden Zustand, eventuell eine ultramikroskopische Globulinausfällung hervorruft.

Auf Grund meiner mit Alkohol und Chloroform durchgeführten Untersuchungen kann ich nur soviel sagen, daß es mir nicht gelungen ist, konstatieren zu können, daß die genannten Reagenzien einen W.-Antigencharakter hätten. Wenn auch Erscheinungen dabei zu beobachten waren, die für die Richtigkeit dieser Annahme gesprochen haben, waren sie doch so systemlos, daß man daraus keinen bejahenden Entschluß ziehen konnte. Eine Erklärung der negativen Resultate könnte man auch in der hämolytischen Wirkung der höheren Dosen der genannten Reagenzien finden.

Das Verhalten des Ammoniumsulfates zeigt der 3. Versuch. Der Vorgang in ihm ist dem Vorgang in den ersten zwei Versuchen ähnlich. Die von unten nach oben absteigenden Mengen von Ammoniumsulfat sind mit gleichen Serummengen eingestellt. Das Komplement ist in von links nach rechts absteigenden drei Konzentrationen verwendet (1 : 10, 1 : 20, 1 : 40). Das Gesamtvolumen einer Reaktion ist 0,23 ccm. Davon entfallen auf: Serum 0,02 ccm, phys. NaCl-Lösung 0,03 ccm, Komplement (mit phys. NaCl entsprechend verdünnt) 0,05 ccm, Ammoniumsulfat (entsprechend verdünnt) 0,03 ccm. Das hämolytische System besteht von 0,1 ccm derselben Mischung, die bei den ersten zwei Versuchen verwendet wurde. Die Einfüllung habe ich so ausgeführt, daß ich, von einer nach dem

3. Versuch.

Die in 100 ccm Lösung enthaltene Amm.-Sulf.-Menge in g	Ammon.-Sulf.-Kontrolle			Negative Serummischung			+++ positive Serummischung			Die in 100 ccm Lösg. enthaltene NaCl-Menge in g
	Komplement			Komplement			Komplement			
	1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 10	1 : 20	1 : 40	
2,812	–	–	–	–	–	±	–	±	+++	0,818
3,281	–	–	–	–	–	+	–	±	+++	0,813
3,750	–	–	±	–	–	+	–	±	+++	0,807
4,219	–	–	±	–	–	++	–	±	+++	0,802
4,687	–	–	+	–	–	++	–	++	+++	0,797
5,625	–	–	++	–	±	+++	±	+++	+++	0,786
6,562	–	±	+++	–	+++	+++	+	+++	+++	0,776
7,500	–	±	+++	±	+++	+++	++	+++	+++	0,765
8,437	–	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	0,754
9,375	±	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0,744
11,250	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0,722
13,125	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0,701

entsprechenden Verhältnis bereiteten Mischung von Serum, phys. NaCl. und Komplement, 0,1 ccm eingefüllt und dann von der Ammoniumsulfatlösung mit einer Capillarpipette 0,03 ccm zugegeben habe. Das verwendete Komplement hat in einer Verdünnung von 1 ; 10 das Siebenfache des zur Auflösung notwendigen Minimums enthalten. In der als Ammoniumsulfatkontrolle bezeichneten Rubrik wurde statt Serum phys. NaCl-Lösung eingefüllt. (Da ich die Ammonsulfatverdünnungen von einer Stammlösung mit phys. NaCl bereitet habe, so sind auch in der NaCl-Konzentration kleine Differenzen, die in der Tabelle III auch ersichtlich sind.) Wie der 3. Versuch zeigt, bindet das Ammoniumsulfat in höheren Dosen selbst Komplement. In kleineren Dosen zeigt sich die Komplementbindung mit irgendeinem Serum, in noch kleineren Dosen nur mit positivem Serum. Die Grenze aber, innerhalb der die Differenzen zwischen positivem und negativem Serum nachgewiesen werden können, ist ziemlich eng. Das Ammoniumsulfat also, in Konzentrationsverhältnissen, in denen es mit Serum keine sichtbare Fällung verursacht, als Antigen verwendet, zeigt den Charakter eines schwachen W.-Antigens. Diese Tatsache entspricht der zuerst von **Bruck** bekanntgegebenen Auffassung der W. R., nach der das Antigen als globulinausfällendes Mittel in dem luetischen Serum eine größere ultramikroskopische Globulinfällung hervorruft als in dem Normalserum. Das

Komplement wäre also in Luesserum + Antigen — Mischung in größerem Maße adsorbiert oder mitgerissen als in Normalserum + Antigen — Mischung. Bruck sucht also in diesem Sinne die wirksamen Stoffe des Normalextraktes in dem Alkohol und in den organischen Säuren[1]). Auf Grund meiner mit Alkohol und Chloroform ausgeführten Untersuchungen sowie auf Grund des sehr großen quantitativen Unterschiedes, den ich zwischen dem Antigencharakter des Ammoniumsulfates und dem des Normalextraktes gefunden habe, glaube ich annehmen zu können, daß es nicht gelingen wird, die wirksamen Stoffe des Normalextraktes in dem Alkohol oder in den organischen Säuren festzustellen. Auf die Nebenrolle des Alkohols weist auch die Tatsache hin, daß wässerige Normalextrakte existieren, die mit dem alkoholischen Extrakt weit übereinstimmende Resultate liefern (Extrakt nach Lesser, mit Antiformin hergestellter wässeriger Normalextrakt von J. Freund). Hirschfeld und Klinger[2]) erklären das Zustandekommen der W. R. auch mit der Veränderung des luetischen Serumglobulins, sie suchen aber die wirksamen Stoffe des Extraktes nicht in dem Alkohol, auch nicht in den organischen Säuren, sondern nach ihnen werden die Eiweiß- und Lipoidspaltprodukte des Extraktes auf Grund chemischer Affinität von dem Globulin adsorbiert, und die in der Weise entstandenen Komplexmoleküle reißen auch das Globulin des Komplementes an sich. Daß aber hier tatsächlich die chemische Affinität eine Rolle spielen würde, ist nicht bewiesen. Den sehr großen quantitativen Unterschied, der bezüglich des Antigencharakters zwischen dem Normalextrakt und Ammoniumsulfat besteht, möchte ich so erklären, daß Serum und Lipoidextrakt, da sie beide Kolloide sind, sich gegenseitig ausfällen. Die Differenz also, die infolge der leichteren Fällbarkeit des luetischen Serumglobulins als ein ultramikroskopisches Globulinfällungsplus resultiert, kommt durch die gleichzeitige Lipoidfällung vervielfacht zum Ausdruck. Der Lipoidfällung kommt wahrscheinlich noch eine größere Rolle bei der Bindung des Komplementes zu als der Globulinfällung. Der Frage, ob hier eine chemische Affinität eine Rolle

[1]) Bruck, Münch. med. Wochenschr. 36, 917.
[2]) Hirschfeld und Klinger, Münch. med. Wochenschr. 46, 917.

spielt, könnte man in indirektem Wege, durch die Untersuchung der dem Normalextrakt physikalisch nahestehenden Kolloiden bezüglich Antigencharakters, näherkommen. Hier muß ich auf das von Lange für die Untersuchung des liquor cerebrosp. empfohlene und angeblich taugliche Goldsol weisen.

Zusammenfassung.

Auf Grund der Annahme, daß die W. R. durch die leichtere Fällbarkeit des luetischen Serumglobulins verursacht wird, habe ich einige eiweißfällende Mittel bezüglich W.-Antigencharakters untersucht. Nach meinen Untersuchungen bindet das luetische Serum mit dem als Antigen verwendeten Ammoniumsulfat mehr Komplement als das Normalserum. Diese Differenz ist aber viel kleiner als jene, die man bei dem mit Normalextrakt ausgeführten Komplementbindungsversuche findet. Es ist also wahrscheinlich, daß das durch die leichtere Fällbarkeit des luetischen Serumglobulins hervorgerufene Globulin-Lipoid-Fällungsplus durch Adsorption oder Mitreißen des Komplementes die Komplementbindungsdifferenz verursacht, die bei der W. R. gefunden wird.

Über das Vorkommen und die Verteilung von Fetten und Lipoiden im Blute (Plasma) des Menschen bei Diabetes mellitus.

Chemische Beiträge zur Kenntnis der Entwicklung und des Aufbaues spezifischer Lipämien. IV.

Von

Joh. Feigl.

(Aus dem Chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.)

(Eingegangen am 2. Juni 1918.)

Im Anschlusse an neue, beschreibende und methodologische Untersuchungen über bestimmte Ausschnitte aus der Pathochemie des Verhaltens von Fetten und Lipoiden im menschlichen Blute seien nunmehr Beobachtungen mitgeteilt, die speziell die diabetische Lipämie zum Gegenstande haben.

Dieses, seit langem den bemerkenswertesten Versuchen zur Beschreibung und Deutung unterworfene Gebiet hat bis in die allerletzte Zeit hinein nach beiden Richtungen — der Darstellung mit den chemischen Erkenntnismitteln und der Erklärung seines Wesens — sehr verschiedenartige Wandlungen durchgemacht. Diese sind weder für sich zu Abschlüssen gediehen, da die Fortentwicklung der analytischen Arbeitsmethoden und die Kenntnisse der Normalien in vollem Flusse blieben und den weitgehenden Richtungsänderungen notgedrungen die Wege zeigten, noch jemals — lediglich der Darstellung und Wiedergabe nach — zur Deckung zu bringen gewesen. Das ist bis in die allerletzte Zeit hinein der Fall. Versuche, die zumeist recht engen Beobachtungen zu einer Lehre zu formen, die allen oder nur den entscheidenden Fragen gerecht würden, sind im Hafen gescheitert. Wir haben also besonders, wenn

wir den maßgebenden (jüngeren) Abschnitt der einschlägigen Literatur überblicken und dabei die großen Hauptetappen in der Entwicklung der Vorstellungen von Art, Zustandekommen und Zusammenhängen der diabetischen Lipämie kennen lernen, Ergebnisse, d. s. Erkenntnismittel (Methoden mit Reichweite, Stichhaltigkeit, Objektivität) und Lehren gegeneinander abzuwägen. Dabei sehen wir, daß es zur Lösung der einschlägigen Fragen einmal an einer vergleichenden Methodologie und Kritik fehlt, daß die Zusammenfassung der Beobachtungen verschiedener Richtungen und Unterlagen zu einer einheitlichen Verwertung ein Unding ist, endlich, daß es sowohl an zureichendem Beobachtungsmaterial, an präzisen Begriffen für die aktuellen Größen und Werte des Gebietes, wie an der Beurteilung pathologischer Komplikationen der fraglichen Fälle mangelte. Zugunsten der meist nur Kuriosa bietenden extremen Lipämien hat die Erforschung mit ganz wenigen Ausnahmen (s. u.) von der Festlegung der Verhältnisse und der Beschreibung der Erscheinungen geringgradiger Umstimmungen und ihrer Wandlungen — unter dem Drucke methodischer Mängel — abgesehen.

Jüngste Literatur.

Unter den jüngsten Mitteilungen zur Frage der diabetischen Lipämie seien die folgenden genannt.

Imrie berichtet über einen Fall, der 6,2 % Zucker, einen Ammoniakkoeffizienten von 11,9, 0,1 % ätherlösliche, wasserunlösliche Fettsäuren (Mol.-Gew. 282, titriert) mit Einschluß schwacher Cholesterinreaktion (6 mg für 100 ccm Urin), 0,67 % Oxybuttersäure zeigte[1]). Blut (D = 1014) von ausgesprochen lipämischer Beschaffenheit lieferte ein rahmartiges Serum. Die — allerdings, gemessen an den derzeit besten Methoden nicht vollauf befriedigende Aufarbeitung lieferte 14,06 % Neutralfett, Cholesterin (bestimmt als das Unverseifbare) 1,5 %, freie Fettsäure (aus Seifen isoliert) 0,38 %. Unter Verrechnung ergab sich eine Jodzahl von 73 %. Cholesterinester werden als nicht anwesend betrachtet (nach Windaus, mikrochemisch geprüft). Die Fettsäuren (aus Seifen) zeigten eine Jodzahl von 88,6. Die Zahl für Neutralfett steht denen von Fischer, bzw. von Neißer und Derlin bzw. von Adler mit 18 % bzw. 19,7 % bzw. mit 29 % nach, ist jedoch an sich hoch. Das Fett bestand „fast ganz" aus eigentlichen Glyceriden. Rechnerisch und analytisch (Mißerfolg beim Versuch des Nachweises von P_2O_5) kann

[1]) C. G. Imrie, On the fat of the blood in a case of lipämia. Journ. of Biolog. Chem. 20, 87 bis 90, 1915.

Lecithin nur spurenweise vorhanden gewesen sein. Die Jodzahl der Fettsäuren näherte sich der aus dem Fettgewebe, wich stark ab von dem Organfette; die Leber zeigte 5,7% Fettsäure mit der Jodzahl 104; das Herz ergab 2,36%, Jodzahl 132; die Niere 3,72% — ein hoher Wert! — mit der Jodzahl 105. Imrie betont, daß in seinem Falle eine Mobilisierung von Gewebefett vorgelegen haben muß („mobilisation of connective tissuefat"); die alimentäre Fettzufuhr kann kaum eine Rolle gespielt haben, da die gesamte Serumfettmenge (soweit sie außernormales Produkt war) um 300,0 g betragen haben muß. Gegen die Zahl des Cholesterins — 1,5% treten diejenigen von Adler — 2,6% bzw. 3,6% — als Maximum auf. Kein Anhalt ergab sich für die Anwesenheit von pathologischem Lecithin, was Imrie im Einklang zu Adler und Klemperer und Umber findet.

Bloor, dem wir eine Reihe ausgezeichneter Untersuchungen über Fettstoffwechsel, speziell über die Verhältnisse des Blutes und einem Kreis vortrefflicher, eigens geschaffener Methoden zu den einschlägigen Arbeiten verdanken, hat (1916) mit Joslin und Horner[1]), die Frage der Lipoide (des Fettes) im Blut bei Diabetes auf breiter Basis durchforscht.

Die klinische Behandlung seiner Patienten bestand in langsamer Reduktion der Ernährung, speziell des Fettes bis hinab zum Fasten. Nach Verschwinden des Harnzuckers wurde dann vorsichtig eine Diät mit später und mäßiger Fettzulage gewählt. Bloor resümiert wie folgt. Mit der Schwere des Diabetes steigt der Grad der Lipämie, deren sämtliche Glieder um 100% den normalen Wert zu überschreiten vermögen. Wichtig nennt Bloor den Befund, daß im großen ganzen die relative Erscheinung des lipämischen Komplexes der Norm entsprechend bleibe. Der Fettstoffwechsel sei cet. par. normal. Die Körperchen nehmen an allen Umwälzungen keinen Teil; die Vorgänge vollziehen und manifestieren sich nur im Plasma. Das eigentliche (Neutral-)fett zeigt eine Tendenz, sich relativ mehr vorzudrängen, was Bloor als charakterischen Zug anzusehen geneigt ist. Cholesterin halte sich im ganzen auf paralleler Basis; dies sei ein Hinweis auf seine bestimmte Rolle im Fettstoffwechsel. Daher kann u. U. nach Bloor die einfache Bestimmung des Gesamtcholesterins Aufschluß über den Stand einer Lipämie geben (vgl. übrigens Beumer und Bürger, 1913). Beziehungen zwischen den Manifestationen des lipämischen Komplexes und der Acetonkörper bestehen nicht. Eigentliche Lipämien wurden ersichtlich nur in zwei alimentär determinierten Fällen. Mit der Entziehung des Fettes könne auch die Lipämie schwinden. Diese wird also bestimmt (bzw. geschaffen) von der Ernährung und verursacht von der Unfähigkeit des Organismus, das Fett zu verarbeiten (vgl. Sakai, 1913). Cholesterin erhebt sich auf das Acht-

---

[1]) W. R. Bloor (mit E. P. Joslin u. A. A. Horner), Journ. of Biolog. Chem. 26, 417 bis 430, 1916.

fache der Norm; Lecithin bleibt zurück, zuzeiten erheblich. Die Un fähigkeit, Lecithin zu bilden, ist nach der Auffassung von Bloor daher vielleicht ein charakteristischer Zug für die Art der Störung des Fettstoffwechsels, die eine diabetische Lipämie ausmacht.

Abgesehen von der Anschauung, die den alimentären Faktoren eine entscheidende Rolle zuspricht, und die hier des näheren belegt erscheint, müssen andere Faktoren berücksichtigt werden, wie schon die Beobachtung von Imrie zeigt. Bei Fettfütterung kann an sich Cholesterin und Lecithin entstehen bzw. im Serum auftreten; bei Auftreten freier Fettsäuren können Cholesterinester (in überschießendem Grade) gebildet werden. Lindemann[1]), der in Fortführung gewisser Studien von Neumann und Hermann deren Methoden benutzte, bestätigte die Befunde, nach denen Fettfütterung auf Cholesterin (beide Formen) fördernd wirke. Die von Bloor verfochtene Ansicht, daß (ev.) mit Hilfe des Cholesterins eine diabetische Lipämie zu charakterisieren sei, ist an der Äußerung von Beumer und Bürger zu prüfen, welche sagten, daß beim Verschwinden (bzw. deren teilweisem Rückgang) von Lipämien Cholesterin in beträchtlicherer Höhe hinterbleiben könne. Der Austausch mit den Geweben spielt eine Rolle, (Wacker und Hueck beschrieben die Ablagerung). Über vorstehende Fragen sowie über die angebliche Hungerlipämie, deren Verhältnisse Bloor aufklärte, wurde a. a. O. gesprochen. Smirnow zeigte Fettinfiltration der Leber bei längerer Karenz und Wasserenthaltung im Tierversuch[2]). Bei mehr oder minder reichlichen Wassergaben und Hunger trat das Vorkommen dieser Befunde zurück. Aus diesen, ev. durch Blutuntersuchung zu erweiternden Ergebnissen sind vielleicht manche Verhältnisse des näheren klärbar, weshalb wir sie beachten werden.

Die von Sakai (a. a. O.) nachdrücklich belegte und erörterte (vielumstrittene, ältere) Lehre, das Fett usw. der diabetischen Lipämie, ein exogenes Produkt (Magnus-Levy u. a.), sei im Blute durch Lahmlegung, Hemmung oder Umstimmung der Lipasen blockiert, „gefangen", klärt die Angelegenheit anschaulich auf. Es müssen indessen Differenzen der Grade sein,

---

[1]) W. Lindemann, Untersuchungen über die Lipoidchemie des Blutes usw. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 74, 814 bis 844, 1913.

[2]) M. B. Smirnow, Americ. Journ. of Physiol. 36, 309, 1913.

zeitliche Wechsel bestehen, die in Beziehung zum Angebot liegen könnten. Will man also nach Lipämien unter Determinierung der alimentären Faktoren die Formen von Diabetes statistisch oder pathochemisch anordnen, so haben auch Untersuchungen auf der Basis der Lipasemethoden stattzufinden.

Später untersuchte Caro[1]) (1913) die Fettspaltung in Krankheitszuständen. Er fand, daß die Kachexie allgemein am schärfsten in einer Verminderung fettspaltender Wirkungen hervortrat. Er betont Kachexien ohne Rücksicht auf deren Krankheitsursachen. Caro fand bei (2) Fällen von Diabetes normale oder leicht gesteigerte Wirkung, bei (7) Fällen von Adipositas Vermehrung, desgl. bei (4) luischen Seren. Sonach können vermutlich manche Lipämien mit Fermenthemmungen in Zusammenhang gesetzt werden. Allgemeine Anerkennung hat die (ältere) Fermenttheorie der Lipämie nicht gefunden (s. u.).

Unter den jüngsten Mitteilungen sind, wie berichtet, also einmal zwei ganz entschiedene Stimmen über die Struktur des lipämischen Komplexes bei diabetischer Lipämie zu vernehmen. Imrie, der sich mit der Theorie des Zustandekommens von Fettanhäufungen im Blute beschäftigt, und für seinen extremen Fall die alimentären Komponente zugunsten der Mobilisation von Organfett ablehnt, behauptet bestimmt, (pathologische?) Lecithinämie nicht beobachtet zu haben. Wenn der Grund auch immerhin weitgehend in methodischen Verhältnissen zu finden sein dürfte, so ist doch kaum anzunehmen, daß diese allein ausschlaggebend waren. Bloor geht von der Ansicht aus, daß zwar im allgemeinen die (relativen) Mengen der Glieder des Gesamtextraktes auch bei (höheren) diabetischen Lipämien etwa der Norm entsprechen; doch bleibe gegenüber dem Fett das Lecithin (oft ganz erheblich) zurück. Diese Auffassung („Unfähigkeit der Zellen zur Lecithinbildung ev. charakteristisch") ist angesichts der Lehre von der Mobilisation richtig. Sie wird so bestimmt vorgetragen, daß sie auf jeden Fall an den älteren und neueren Belegen der Literatur zu prüfen ist. Überdies haben wir Materialien unter den Händen, deren Befunde nicht mit der Lehre übereinstimmen müssen. Eine Gegenüberstellung der Urteile ist vonnöten. Unsere eigenen Beobachtungen sind zudem durch den direkten Vergleich auf dem Fuße der-

[1]) L. Caro, Fettspaltende Fermente im menschlichen Blutserum, ihre Abhängigkeit von krankhaften Zuständen usw. Zeitschr. f. klin. Med. 78, 286, 1913.

selben Methoden von unmittelbarem Werte. So weit die Urteile der neuesten Untersucher über die Rolle des Lecithins im Bilde der diabetischen Lipämie!

Über das Verhalten und die Beziehungen des Cholesterins herrscht keineswegs völlige Klarheit. Imrie spricht nur freies Cholesterin an. Bloor gelangt zur Formulierung bestimmter Schlüsse, die zu einer Lehre verdichtet werden, und die geradezu als Unterlagen für praktische, diagnostische Benutzung aufgefaßt worden sind. Cholesterin (Gesamt) halte sich im ganzen auf paralleler Höhe mit dem eigentlichen Neutralfett. Das sei ein Hinweis zum Verständnis seiner Rolle im Fettstoffwechsel. Oft bleibt Cholesterin (gemessen an der mittleren Relation der Norm) ein wenig gegen die Glyceride zurück. Es sei geeignet, über die Lipämie direkt Aufschluß zu geben.

Dieser praktische Gedanke ist von weittragender Bedeutung. Würde er zu Recht bestehen, so hätte die Diagnose (ev. Prognose) einen ungemeinen Fortschritt zu verzeichnen, da die Bestimmung des Gesamtcholesterins nicht nur in mikrochemischen Maßstäben, sondern auch prompt und mit gewisser Sicherheit ausgeführt werden kann. Zur sinngemäßen und erfolgreichen Gewinnung und Anwendung bzw. Ausdeutung pathologischer Cholesterinbefunde gehört jedoch weit mehr, als der kurze Hinweis erahnen läßt. Cholesterin (wie auch Lecithin) können aus verschiedensten Ursachen pathologisch abgewandelt werden. Wie früher Beumer und Bürger andeuteten, ist die Abwicklung einer Lipämie von besonderen Zügen hinsichtlich des Cholesterinspiegels und seiner Relation zu den übrigen Komponenten begleitet. Hier muß der Hebel gleichfalls angesetzt werden. Ganz ungeklärt scheinen die sehr verschiedenartig orientierten (und gewonnenen), daher auch different ausgedeuteten Befunde über die Cholesterinester. Hier ist Bloors neue Arbeit zur Theorie der diabetischen Lipämien kaum von entscheidenden Zügen, wohl aber der Fall von Imrie. Neben die relative Lecithinverminderung tritt also dies beschriebene Verhalten des Cholesterins in Bloors Lehre. Beide sind mit früheren Stimmen und neuen eigenen Beobachtungen auf Grund der modernen Methoden sowie unter Rücksicht auf die pathologischen Verhältnisse zu prüfen. Neben der Formulierung einer Theorie über die Natur und das Verhalten des lipämischen Bildes bei

Diabetes treten die der Praxis zugewandten Schlüsse. Nach Bloor sind alle Erscheinungen streng plasmatischer Natur, was mit den älteren Urteilen, die letzten Endes auf Hoppe-Seyler fußen, zusammenfällt.

Neuere Literatur.

Wir haben zunächst die maßgebenden Äußerungen der jüngeren Literatur heranzuziehen, die sich mit der analytischen Beschreibung diabetischer Lipämien beschäftigt haben, und diese in Zusammenhang zu bringen, miteinander, sowie mit der Lehre von Bloor, die ihrerseits auf den Füßen von älteren Beobachtern zu stehen scheint, deren Anschauung und Grundlagen jedoch in Tiefe und Breite weit übertrifft.

In dem Falle von Fischer, den der Autor eingehend diskutiert hat, ergab sich das folgende. 23,36 % Gesamtextrakt (Plasma) („mindestens"); 0,478 % Cholesterin (Gesamtblut), letzteres gewertet gegen eine ältere Zahl von 0,1 % für Normen[1]).

Klemperer und Umber untersuchten 7 Fälle von Diabetes [3 schwere, komatöse[2])]. „Die Lipämie, die nicht charakteristisch für diabetisches Koma zu sein braucht, zeigt meist über 1 % Gesamtextrakt im Plasma. Wo Lipämie auftritt, beruht sie zum Teil auf wesentlicher Vermehrung des Cholesterins und Lecithins, nur zur Hälfte auf eigentlicher Fettvermehrung. In zwei Fällen überschreiten die Fettsäuren mit 0,4 % bis 0,6 % nicht die Norm, während Cholesterin das Dreifache bis Vierfache betragen kann." Cholesterin und Lecithin sind in einem Falle auf das Zehnfache bis Fünffache der Norm gesteigert. Cholesterin wird ganz als Ester berechnet (wobei naturgemäß die Zahl für Glyceride sich künstlich erniedrigen muß, da eine tatsächliche Unterlage für 100 % Estercholesterin in der Gesamtgröße fehlt). Aus der Methodik führen die Autoren den für die Beurteilung wichtigen Einwand an, daß die Cholesterin- (und Lecithinzahlen) eher etwas zu klein seien, keinesfalls jedoch zu groß.

Es seien nun einige Zahlen angeführt, ber. für 100 ccm Serum.

(Eich III) Gesamtextrakt 4,592 g mit 0,914 g Cholesterin (Gesamt) und 0,543 g Lecithin, d. i. gewogenen Fettsäuren 2,987 g und Neutralfett 2,502 g. Unter Annahme von lediglich verestertem Cholesterin ergibt sich eine Verteilung der Gesamtfettsäuren zu 1,929 g auf Glyceride, zu 0,382 g auf Lecithin, zu 0,676 g auf Cholesterinester, die also zu 1,548 g im Blute präexistent vorausgesetzt werden.

---

[1]) B. Fischer, zit. bei [2]).

[2]) G. Klemperer u. H. Umber, Zur Kenntnis der diabetischen Lipämie. Zeitschr. f. klin. Med. 61, 145 ff., 1907.

(Wa.), Gesamtextrakt 1,323 g mit 0,267 g Cholesterin (Gesamt) und 0,214 g Lecithin, d. i. gewogenen Fettsäuren 0,798 g und Neutralfett 6,657 g. Verteilung (wie oben) 0,450 g bzw. 0,150 g bzw. 0,198 g und endlich 0,453 g.

Es treffen ferner Gesamtextrakte von 1,03 g bzw. von 0,932 g bzw. von 0,887 g mit bezüglich Gesamtcholesterin 0,349 g bzw. 0,074 g bzw. 0,119 g zusammen, ohne daß dieses über 0,13 g steigt.

Die von Klemperer und Umber gegebene Theorie lehnt den „einfachen Fetttransport", desgl. die „verminderte Zersetzung" ab. Es sei möglich, daß „ein vermehrter Zerfall" vorliege. Hochgradiger Zerfall unter Freisetzung der Lipoide kann zur Anhäufung von Cholesterin und Lecithin im Blute führen. Es sei möglich, daß Cholesterin und Lecithin vom Zentralnervensystem abstammen. Ein Blutfett der geschilderten Art setzt ev. fettig metamorphosierte Organe derselben Art voraus. In der Fettniere eines Diabetikers waren 2,89 g Extrakt, 0,31 g Cholesterin und 0,826 g Lecithin. Die Krankengeschichten berücksichtigen dagegen kaum Komplikationen, die mit spezifischen Umstimmungen des lipämischen Komplexes einhergehen können (s. u.). Die methodologischen Erörterungen folgen unten. Cholesterinester (Hürthle) wurden einmal direkt und einfach isoliert.

Die Auffassung von Klemperer und Umber trat in Gegensatz zur früheren von Noorden (Fettwanderung aus den Depots zur Leber) und von Fischer (Lipämie als Folge innerer Inanition). Fehlen der Lipolyse sollte ev. mit der Hyperglykämie auf eine Stufe treten; das scheint nach Klemperer eine natürliche Annahme, da die lipämischen Diabeter stets mager seien, und da das nicht zersetzte Fett doch irgendwo deponiert sein müsse. Übrigens hat sich die umstrittene Hungerlipämie später aufklären und auf den Zustand des Organismus zurückführen lassen (Bloor), wie Verf. früher berichtete.

Gegen die Lehre von Klemperer und Umber brachte Adler methodische und theoretische Gründe vor[1]). Die Lipoidämie kann durch die Bestimmungsformen modifiziert werden, wie die Extraktionsverhältnisse lehren. Die Analyse ist also u. U. an dem gewonnenen Bilde schuld; dies braucht nicht (in der Verteilung von Fetten und Lipoiden gegen den Gesamtextrakt) der Wirklichkeit (vorgebildete Formen) zu entsprechen. Trotz größerer Acidose kann Lecithin erheblich zurückbleiben, namentlich gegen das Cholesterin. Die Bewegung des Lecithins wird in ihrer Bedeutung von der des Cholesterins überboten, das im Verlauf der Krankheit interessante Wandlungen zeigt. Cholesterinanstiege seien — wenigstens gegen Lecithin — der charakteristische Zug der diabetischen Lipoidämie. Es handele sich um die Beschreibung geeigneter Fälle, um für oder gegen die Lehre Klemperers Stellung nehmen zu können, die auf der Quantitäts-

---

[1]) M. Adler, Beitrag zur Kenntnis der diabetischen Lipämie. Berl. klin. Wochenschr. **1909**, 1453.

verringerung der Zellipoide oder ihrer verlangsamten Zersetzung beruht.

Von den Zahlen (Nr. 1) seien genannt: Gesamtextrakt 28,8%, Totalfett 26,6% mit 23,07% Glycerid, mit 3,57 g Fettsäuren oder Seifen, mit 2,02 g Cholesterin, 0,14 g Lecithin. Danach sind im Gesamtextrakt 92,5% Neutralfett, 7% Cholesterin, 0,496% Lecithin. Ber. für 100 ccm Plasma.

Nr. 2 ergibt 81% des Gesamtextraktes (15,5 g), Neutralfett (9,67 g), 17% Cholesterin (2,64 g) und 1,19% Lecithin (0,185 g).

Nr. 3 zeigt 96% des Gesamtextraktes (24,2 g) Neutralfett (23,2 g), 3,39% Cholesterin 0,82 g, 0,27% Lecithin (0,0623 g).

Eine extreme Zahlenreihe (Koma) ergab 88,9% Fett, 11% Cholesterin, Lecithinspuren bei einem Gesamtextrakt von 32,5% und bei Totalfett 28,9 g.

Den Verlauf der Wandlungen gibt ein Fall, der unter Besserung bei sinkendem Extrakt eine absolute und relative Erhöhung des Cholesterins bis zu 17,03 g auf 100 ccm Totalfett zeigt. Adler also lehnt, gestützt auf seine Zahlen, die Theorie von Klemperer und Umber ab.

Y. Seo[1]) berichtete über Untersuchungen bei Pankreasexstirpation, daß sowohl Plasma wie Körperchen verändert seien. Lecithin und Cholesterin seien gestört, was mit den Befunden von Klemperer und Umber übereinstimmte. Cholesterin kann schwanken. In 100 ccm Plasma seien einmal 1,46 g Extrakt mit 0,258 g Lecithin und 1,23 g Fett gewesen, im anderen Falle (ebenfalls schwerer Diabetes nach Pankreasexstirpation, bezüglich 3,39 g mit 0,508 g und 2,621 g, wozu noch 0,262 g Cholesterin trat). Cholesterin war durch Extraktion und Lecithin durch Mg. aus der Aschenlösung errechnet worden (Methodologie). In der Leber sind Cholesterin und Lecithin erheblich vermehrt.

Seo ist geneigt, die Befunde und Theorie („Lipoidämie") von Klemperer und Umber zu bestätigen.

Frugoni und Marchetti berichten über einen extremen Fall folgendermaßen, wobei ohne nähere Angabe die Hauptzahlen niedergelegt sind[2]). Gesamtextrakt 27% (Vollblut) und Totalfett 25,43%, Seifen 3,45%. Struktur des Extraktes 94,17% Neutralfett, 3,94% Cholesterin, 1,89% Lecithin. Gesamtcholesterin 1,063 g, Lecithin 0,51 g. Diese Zahlen werden durch die Zahlen im Leichenblut (+ 4 Tage später) überboten. Totalfett 31,95%, Cholesterin 1,41%, Lecithin 0,644%, Struktur des Extraktes 93,95%, Cholesterin 4,16%, Lecithin 1,89%. Fettsäuren der Seifen stiegen auf 4,95% des Blutes. Im Leichenblut lagen sekundäre Umsetz-

[1]) Y. Seo, Über das Volumen von Lipämie und über die Menge der Lipoidsubstanzen im Blut und Leber bei Pankreasdiabetes. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 1 bis 7, 1909.

[2]) C. Frugoni und G. Marchetti, Beitrag zum Studium der diabetischen Lipoidämie. Berl. klin. Wochenschr. **1908**, 1844.

ungen vor. Die Autoren denken an mehrfache Quellen des Auftretens von Blutfett („mannigfachen Ursprung“). Die „Mobilisation des (subkutanen usw.) Fettes“ sei nicht annehmbar, da es relativ lipoidarm, dagegen das Lipämiefett lipoidreich sei (10,6 ‰ Cholesterin und 5,11 ‰ Lecithin; es sei zu Recht von einer Lipoidämie gesprochen worden. Die hypolipasen Qualitäten seien für Blut bei Diabetes wahrscheinlich an sich ein schlechtes Zeichen. Acidität (aus der Spaltung) drückt die Lipase.

Die Lipurie, hier gefunden zu 8,75 ‰, d. i. ca. 35,0 g in 24 Stunden, ist wichtig, aber selten. Sie sei früher nur bei Roesch und Rieke sowie bei Neißner und Derlin (8 ‰) gesehen worden. „Der konstante Charakter der Lipämie sei die (absolute) hohe Lipoidämie (s. u.).“

Unter älteren Zahlen (Neißner und Derlin, Fischer, s. o.) seien noch genannt die von Stadelmann (15 %), Lecann (11,7 %), Mareschka (11 %), Krause (8 %), Speck (7,4 %), Müller (6,7 %), Commessate (6,66 %), Zandy (6,4 %) u. a.

Beumer und Bürger widmeten in ihren Arbeiten über die Chemie des Blutes in Krankheiten einen Abschnitt der Frage der diabetischen Lipämie[1]). Sie gehen aus von der Mitteilung von Klemperer und Umber, die bei 9 Fällen von (schwerer) Acidosis 8 mal Lipämie fanden und berichten, bei 7 schweren Acidosen 5 mal Lipämie gesehen zu haben. Beumer und Bürger stehen, zum Teil unterstützt von den erheblichen methodischen Fortschritten, die inzwischen auf analytischem und systematischem Wege erzielt worden waren, aber auch entscheidend gefördert durch ihre gesamte Arbeitsdisposition, auf wesentlich vollkommeneren und objektiven Erkenntnismitteln, wie noch zu zeigen sein wird. Sie geben mit berechtigtem Nachdruck ihrer Verwunderung Ausdruck darüber, daß Hegler unter 180 Fällen von Diabetes (!) nur 2 mal Lipämie gesehen habe. Über die Beurteilung und Gewinnung von Anhalten für das Bestehen, die richtige Bewertung und Zusammenhang von Lipämien werden wir noch zu sprechen haben. (Eigene Fälle.)

Naturgemäß sind auch die Angaben von Beumer und Bürger nach dem inzwischen (1913 bis 1918) erzielten Fortschritte der pathologisch-chemischen Analyse zu betrachten und zu deuten.

Die Ergebnisse von Beumer und Bürger sind auf Serum (s. u.) bezogen. Der Fall XV (Koma, Acidose, 17 Jahre, ♀) zeigte 2,79 % Extrakt, 0,33 % Lecithin, 0,17 % freies Cholesterin, 0,32 % Ester-Cholesterin und 0,22 % Fettsäuren. Der Gesamtextrakt gliedert sich also in rund 8 % Gesamtcholesterin, 11,5 % Lecithin und 9 % Fettsäuren, wobei also stark abgerundet etwa die Hälfte als Neutralfett anzunehmen sein würde. (Eiweiß 5,62 %.)

Fall XXIV (schwer, Acidose, 30 Jahre, ♀) gibt entsprechende

[1]) H. Beumer u. M. Bürger, Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Lipoide. IV. Diabetes und Lipämie. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 13, 362 ff., 1913.

Zahlen, 3,34 %, 0,56 %, 0,144 %, 0,445 % und 0,145 %. Der Gesamtextrakt erscheint also mit fast 17 % Lecithin, mit fast 8 % Gesamtcholesterin, mit 4,3 % Fettsäuren und rund etwa der Hälfte (ca.) Neutralfett. (Eiweiß 6,90 %.)

Fall XXX (mittelschwer, keine Acidose, 50 Jahre, ♂) zeigt bezüglich 1,83 %, 0,35 %, 0,092 %, 0,32 %, 0,12 %. Der Gesamtextrakt erscheint mit fast 18 % Lecithin, fast 8 % Gesamtcholesterin, rund 7 % Fettsäuren, demnach also rund der guten Hälfte Neutralfett.

Fall XIV (leicht, Arteriosklerose, 70 Jahre, ♂) zeigt bezüglich 0,71 %, 0,144 %, 0,036 %, 0,028 %, Zahlen, die im ganzen (bei niederem Cholesterin (s. übrigens Methodik, desgl. Lecithin) der Norm zugehören dürften. (Eiweiß 7,42 %.)

Besonderes Interesse verdient der Fall XIX, der nach Abwicklung schwerer Acidose und Lipämie in Diätbehandlung stand, dabei keine Lipämie, klares Serum zeigte. Seine Zahlen waren: Gesamtextrakt 0,97 %, Lecithin 0,45 %, freies Cholesterin 0,073 %, Estercholesterin 0,23 %, Fettsäuren 0,15 %. Die Gliederung des Extraktes weist auf hohes Lecithin (bedeutungsvoll wegen der Methodik — s. u. — die an sich zu niedrigem neigt), das nicht viel unter 50 % bleibt, auf fast 12 % Cholesterin, etwa 15 % Fettsäure, demnach auf relativ wenig Neutralfett. In diesem Falle ist also in kurzer Frist durch die Diätmaßnahmen eine Ausschüttung der Lipämie unter weitestgehender Veränderung des hinterbleibenden Bildes gegen das typische vor sich gegangen. Der Gesamtextrakt ist hochnormal an der Grenze pathologischer Befunde, Cholesterin beträgt (in der damaligen Methode) das Dreifache der Norm, und Lecithin ist mindestens deren Doppelwert. Das Verhalten ist ungemein wichtig („verkappte Lipämie", besser Lipoidämie"). Die Verhältnisse der Erscheinungsformen des Cholesterins beschäftigen uns später. Bei Beumer und Bürger zeigen die Körperchen (bes. der Lecithingehalt) keine speziell lipämischen Erscheinungen, doch seien (Fälle XIX, XXV) Spuren von Estercholesterin aufgetreten. Die Beziehungen zwischen Acidose und Lipämie werden noch zu prüfen sein. Die Arbeit von Beumer und Bürger enthält gegen die älteren entscheidende Fortschritte; ihr Material ist jedoch noch sehr eng, namentlich in der Frage des leichten Diabetes.

Bloor, der im Verfolg seiner methodischen Studien zur Analyse von Fett und Lipoiden im Blute zusammenfassend über eingehende Arbeiten auf dem Fuße seines (analytischen und rechnerischen) Systems berichtete, bringt Angaben über verschiedene Fälle, die jedoch einstweilen lediglich an Hand seiner Normalien zu beurteilen sind[1]).

Seine Fälle Nr. 2 und Nr. 72 „zeigten alle Glieder des lipämischen

[1]) W. R. Bloor; The distribution of the Lipoids (fat) in human blood. Journ. of. Biol. Chem. **25**, 3, 576 bis 597, 1916. Dort vollständige Lit. über Theorie, Befunde sowie der eigenen Arbeiten von W. R. Bloor. System der Analysenverfahren S. 587. Tab. über Normalzusammensetzung S. 585, Tab. über pathologische Blutarten S. 588.

Bildes erheblich gesteigert," obwohl die Anstiege auf seiten der Gesamtfettsäuren relativ geringer sind als die von Lecithin „und Cholesterin". Fälle Nr. 17 und Nr. 47 „geben (abgesehen von niederem Cholesterin in ersterem) Normalwerte", nur in „Nr. 47 war das Plasma trübe". Also Inkongruenz zwischen sichtlicher und tatsächlicher Lipämie! Bloor und die älteren Untersucher haben eine solche Eigenschaft nicht hervorgehoben. (Vgl. übrigens cholämische Lipämien und Maskierung von Lipämien!) Die entscheidenden Zahlen (wir lassen die mehrdeutigen Gesamtfettsäuren, u. a. wegen der vorausgesetzten Menge von 66% Estercholesterin beiseite) sind für 2. Gesamtextrakt 1,05%, Lecithin 0,3%, Cholesterin 0,38%, Neutralfett 0,18% (Einfluß auf dieses aus der Annahme des Estercholesterins s. u.). Die Struktur wird danach rund 30% Lecithin, fast 40% Gesamtcholesterin, fast 20% Neutralfett betragen.

Bei Fall 70 ist entsprechend 1,5%, 0,48%, 0,65%, 0,04%. Die Struktur zeigt also 32% Lecithin, über 43% Gesamtcholesterin und den verschwindenden Betrag von 4% Neutralfett. Auch letztere Zahl wird man unter dem Gesichtspunkt der nicht direkt ermittelten, sondern nur vorausgesetzten Esterquote des Cholesterins zu betrachten haben.

Im Fall 70 erscheinen auch in den Körperchen leicht bis mäßig erhöhte Lipoide, besonders Cholesterin.

Magnus-Levy hat (1913) den bis dahin erzielten Standpunkt beschrieben. Es kann sowohl die Lipämie fehlen, wie auch in leichtem Grade (1% bis 1,5% Extrakt) im Koma übersehen werden[1]). In einem Falle von Klemperer (s. o.) seien in der Gesamtblutmenge 40,0 g Cholesterin vorhanden gewesen. Die Lehre von Klemperer sowie von v. Noorden, daß das Fett nicht (unmittelbar) aus der Nahrung komme, lehnt der Verf. nachdrücklich ab. Er sagt, „die Lipoide seien im Laufe vieler Wochen aus der „cholesterinreichen Nahrung im Blute aufgespeichert, ohne daß sie in genügender Weise fortbewegt werden". Beim Zustandekommen wie zum Verschwinden einer Lipämie brauche es, wie Speck zeigte[2]), viele Wochen. Die Lehre von Magnus-Levy hat u. a. Sakai übernommen[2]) und den nicht klärbaren gehemmten Austritt mit Befunden über ein Lipasedefizit (ältere Arbeiten, Fischer, Connstein und Michaelis, Hanriot, Doyon und Morel) erklären wollen. Nach M.-L. sei die Lehre der Lipolyse widerlegt, damit die Erklärung des Mechanismus z. Zt. nicht möglich. Der Befund lipämischer Bilder beim spontanen Diabetes (Naunyn) gehört gleichfalls hierher. Gegen die ältere Lehre von Rosenfeld („die Fette verbrennen nur im Feuer

---

[1]) A. Magnus-Levy, Diabetes mellitus (usw.) in F. Kraus und Th. Brugsch, Spez. Pathol. und Therapie neuerer Krankeiten, 1913, Berlin, 1, 1. Teil, 1 bis 92.

[2]) J. Gumprecht fand bei Alkoholismus ohne Koma Lipämie. G. Speck fand 7% Fett (Gesamtextrakt?) bei alkoholischer Lipämie. Arch. f. wissensch. Heilkunde 1, 232, 1865.

der Kohlenhydrate") ist anzuführen, daß von einem pathologischen Abbau der Fette nichts bekannt ist, und daß selbst beim allerschwersten Diabetes die Oxydation bis zur Buttersäure hinab sich vollzieht. Bei Magnus-Levy findet sich ebenso wie bei Beumer und Bürger die Einsicht gebührend hervorgehoben, daß Herausbildung und Liquidation der Lipämien mit eigenartigen Zügen verbunden sein können, die der chemischen Beschreibung noch zu unterwerfen sind.

Über die Beziehungen von Acidose und Ketonurie bzw. von Lipämie und ihren Gliedern ist allgemein nur das zu sagen, daß sie sehr häufig gemeinsam auftreten, wie denn letztere sich namentlich bei schweren Fällen findet.

Methodologie, Befunde und Theorie.

Überblickt man nunmehr die älteren Ergebnisse über die Natur und den Aufbau diabetischer Lipämien, so sieht man, daß Cholesterin in der Theorie und Bewertung ziemlich früh eine Rolle spielte. Dieses figuriert anfänglich als Gesamtcholesterin, bis in jüngster Zeit auf Grund der Digitoninmethode von Windaus freies von verestertem geschieden wurde. Die Bedeutung des Cholesterins in hochgradigen Lipämien (Fischer, Adler, Frugoni u. a.) schien anfänglich relativ gering zu sein. Es finden sich Zahlen von 2%, 4% und 17% im Gesamtextrakt. Nach den Ursachen für die Größe dieser Werte wird man fragen müssen (s. u.), um so mehr, als in späteren Untersuchungen (nach anderen Methoden) die Werte höher sind. Klemperer und Umber hatten in einem Falle Cholesterinester (der äußeren Beschaffenheit, die Hürthle angibt) direkt im Serum gefunden. Auf diesen Befund hin berechnen sie das ermittelte Gesamtcholesterin, von dem sie sagen, daß es sicher nicht in (methodisch) zu hohen Werten vorgelegen habe, durchaus als Esterprodukt. Dieser Modus entzieht dem (allerdings nicht durchgängig) etwa im Sinn von Liebermann-Kumagawa scharf definierten Betrage (s. o.) „Gesamtfettsäuren", einen größeren Teil, als später erwiesenermaßen anzunehmen war. Dabei fällt der (restliche) Betrag der Fettsäuren wesentlich geringer aus, mit ihm die Errechnung des Neutralfettes, dessen Bedeutung im Rahmen des Lipämiekomplexes also sich gemindert darbieten mußte. So beanspruchen z. B. danach 0,914 g bzw. 0,329 g Gesamtcholesterin 0,68 g bzw. 24 g Fettsäuren, aus deren Gesamtbeträgen von 2,78 g bzw. 0,96 g für 100 ccm Plasma. Die restlichen Säuren des Neutralfettes würden (nach obiger Rechnung) 1,92 g bzw. 60 g sein, unter Annahme von 50% verestertem Cholesterin jedoch (die schematisch eingesetzt seien und dem Mittel der heutigen Befunde entsprechen) auf 2,16 g bzw. auf 0,72 g steigen. Wenn auch gerade über die Esterprozente sehr geteilte Befunde vorliegen, so zeigen doch hochgeschwellte Lipämien (bei den alimentären geradezu mit Fett geladenen Diabetikern) vor dem Abbau desselben häufig genug nur wenig Ester (Imrie). Daher mußte die

Bedeutung des Neutralfettes bei Klemperer im Prinzip verringert erscheinen. Genaueres besagt indes erst die lückenlose Beobachtung von Reihenfällen. In ein neues Stadium trat, wie belegt, die Cholesterinfrage durch Beumer und Bürger. In ihm stehen z. B. 1,7 g freies Cholesterin gegen 3,1 g Ester (Koma), ferner bezügl. 0,73 g und 2,3 g (schwerer Fall) bezügl. 1,4 g gegen 4,5 g (dgl.) und 0,92 g gegen 3,2 g (mittlerer Fall) bezügl. 0,36 g gegen 0,28 g (älterer Diabetes, leicht, Arteriosklerose). Die Relationen sind verschieden.

Indes zeigen diese 5 Fälle (von denen einer aus abklingender Lipämie stammt) doch ein nur sehr begrenztes Material. Es trat durch diesen Abschnitt der Untersuchungen zur Frage der diabetischen Lipämie die Tatsache in den Vordergrund, daß Ester und freies Cholesterin in (varianten) Verhältnissen angetroffen wurden. In den Arbeiten von Bloor ist einiges über diese spezielle Frage ausgesagt. Sehr große Unstimmigkeiten (s. auch Imrie) liegen außerdem vor.

Besonderen Nachdruck auf die biologische bzw. pathologische Bedeutung des Cholesterins legen erst Klemperer und Umber, die um die Erklärung der Lipoidämie sich bemühten, in letzterer ein wesentliches Stück der spezifischen Umstimmungen erblickten. Adler, der bald darauf in die Diskussion eingriff, verkettete bereits Cholesterin und Lecithin in der Theorie der Lipämie.

Bei Diabetes seien Cholesterinanstiege (ev. wenigstens im Gegensatz zum Lecithin) der charakteristische Zug der „Lipoidämie". „Lecithin könne bei schwerer Acidose erheblich gegen Cholesterin zurückbleiben". Damit rückt also letzteres in eine besondere Stellung ein. Man kann sagen, daß Bloor (dessen jüngste Arbeit, die methodisch und theoretisch maßgebende Äußerung zur Chemie der diabetischen Lipämie wir oben kennen lernten) zum großen Teile auf dem Standpunkt Adlers steht. Wie weit beide, besonders die erstere Auffassung, zu Recht bestehen, das ist aus der Methodologie, die ja die Größe der begrifflichen Fraktionen (abhängig von den rechnerischen Manipulationen) weitgehend vom Charakter der Isolierung und Bestimmung abhängig erscheinen läßt, und aus der Berücksichtigung pathologischer Nebeneinflüsse sowie diätetischer Ursachen abzulesen. Beumer und Bürger fußen auf Klemperer und Umber; sie belegten im besonderen die recht weitgehende Unabhängigkeit der Erythrocyten von dem lipämischen Bilde des Plasmas. Aus ihren sonstigen Fällen wird man Verständnis für derartige Umstimmungen unter besonderen Verhältnissen schöpfen können. Sie bewerten den Satz von Schwarz, „keine diabetische Lipämie ohne Acidose", mit einem anschaulichen Falle. In der Arbeit von Bloor spielt das Chol-

esterin, wie erwartet, deshalb eine besondere Rolle, weil ihm nach den Beziehungen zu den Fettsäuren eine bestimmte Aufgabe im Fettstoffwechsel auch für den Diabetes vindiziert wird.

Interesse beanspruchen in der Entwicklung unserer Vorstellungen über die diabetische Cholesterinämie Stand und Kritik der Methoden.

Wie die älteren Zahlen erweisen, erschien Cholesterin dort in relativ geringen Beträgen (verglichen mit den Ausdrücken heutiger Methoden). Das mußte eine Rückwirkung auf die Beurteilung seiner Bedeutung ausüben. Auch die „Normalien" der damaligen Zeit (Fischer, s.o.) waren wesentlich geringere. Die Isolierung war weit schwieriger. Die heutigen, praktisch verwandten Erkenntnismittel des Cholesteringehaltes sind colorimetrische Methoden. Das große Mittel der modernen Verfahren beziffert den Cholesteringehalt zu 0,17 % (Bloor 1916). Die Urteile über die oberen Grenzen schwanken stark. Auf der Grundlage von Bloor kann man u. U. 0,3 % annehmen. Die mittleren Extreme sind solche 0,25 % (Denis u. a.). Aus den Erörterungen über den gegenwärtigen Stand der Cholesterinämie, ihrer Methodologie und Statistik übernehmen wir die wesentlichen Züge, die einer vom Verf. (in Gemeinschaft mit Neumann) angestellten, demnächst zu publizierenden Untersuchung entlehnt sind. Die colorimetrischen Methoden geben in reinen Lösungen objektive Werte, wie die Gravimetrie der Digitonidfällung, und mit dieser übereinstimmend. Angewandt auf Blutextrakte heben sich die ersteren Zahlen um rd. 15 % über letztere hinaus. Die colorimetrischen Verfahren sind untereinander nicht gleichwertig in den Befunden. Sie scheiden sich offenbar an dem Modus der Isolierung, soweit ein solcher entweder schonend den präformierten Zustand im Serum (eigentliches Cholesterin, Oxydcholesterin, Polyoxydate) durch Extraktion (mikromethodisch, Bloor) wiederzugeben sucht, oder sofern sie auch andererseits darauf ausgeht, durch energische Verseifung das Gesamtcholesterin in freiem Zustande zu fassen. Letzterer Weg wird von Authenrieth und Funk (vielfach benutzte Technik), von Weston und Csonka usw. beschritten. Nach ersterer arbeiten Gettler und Baker, wobei sie allerdings aus (trockenem) nativem Blute die quantitative Erschöpfung erstreben. Es handelt sich um folgende Fehlerquellen. Die nicht völlige Isolierung durch Extraktion hat sicher eine riesige Rolle in älteren Arbeiten gespielt. (In der Bewertung ihrer Zahlen haben Klemperer und Umber diesen Einwand kritisch benutzt.) Sie gelingt als solche nur in dem Sinne von Shimidzu, Weston und Kent, bzw. (vorzüglich) nach Bloor (bestätigt von Müller und Feigl). Doch auch wenn die Extraktion vollständig ausfällt, bleibt die Gravimetrie hinter den mittleren Werten der Colorimetrie um gut 10 % zurück. Abgesehen von den mit der Colorimetrie nach der Probe von Liebermann-Burchard eigentümlich vermachten, besonderen Störungen und Fehlerquellen (die in reinen Lösungen auftreten und in Extrakten von Blut häufiger als in solchen von Serum sind, und die in der Diskussion

eine große Rolle spielen [Authenrieth, Müller, Bloor, Weston, Feigl]), spitzt sich die Frage darauf zu, ob es cholesterinartige Stoffe (im Sinne von Lifschütz) gäbe, die der Extraktion fähig sind, die aber unter den Bedingungen der Isolierung und Reinigung der Digitoninfällung ausscheiden. Diese Frage hat sich bisher nicht schlüssig genug beantworten lassen trotz der Bemühungen von Lifschütz, die bis in die jüngste Zeit ausgedehnt worden sind. Bloor tritt dafür ein, daß die starke Hydrolyse nach Authenrieth und Funk eine partielle Zerstörung des Cholesterins ausmache; Feigl bezieht eine solche auf die nahen Derivate und findet, daß die prozentische Abweichung zwischen Bloor und Authenrieth mit absulut steigenden Cholesterinwerten an sich sowie gegen die Digitoninfällung geringer zu werden scheine. Da die Abweichung zwischen den genannten Bestimmungen den Angelpunkt zu kritischen Vorstellungen bildete, sind großenteils Zahlen paralleler Analysen genannt. Der zum Teil wenig günstigen Kritik des Bloorschen Verfahrens schließt sich Verf. trotz der Urteile von Weston und Müller nicht an, (ersterer will diese besondere Colorimetrie „um 45% zu hohe Werte geben" lassen) weil es ihm häufig, fast stets gelang, die fälschliche Störung von Intensität und Nuancen der Farbe auszuschließen und weil die Methode sicher und prompt freies und gebundenes Cholesterin in präformierter Gestalt (neben den essentiellen Faktoren der Reaktionssteigerung, Oxycholesterin[1]) zur Darstellung zu bringen erlaubt. Gerade vergleichend untersuchte Materialien müssen dem Verständnis die Wege ebnen, besonders noch solche, die an hohes Blutcholesterin anknüpfen.

Während also die Relation von freiem zu gebundenem Cholesterin im Gefüge der diabetischen Lipämie nach einmaligen Untersuchungen bestimmter, zumeist alimentär extrem abgelenkter Fälle ungeklärt bzw. strittig blieb und daher nur durch Reihenbeobachtung unter Rücksicht auf alimentäre Einflüsse und sonstige pathologische Nebenerscheinungen des weiteren zu beschreiben ist, sind in der älteren Literatur die Stimmen über Anstiege des Gesamtcholesterins bei Diabetes häufig.

Bacmeister und Havers, H. B. Schmidt, Henes u. a. machen Angaben. Solche sind naturgemäß nur von isoliertem Interesse, da Cholesterin ein Bruchstück des lipämischen Komplexes ist. Es erhebt sich die Frage, ob es in gewissen Beziehungen zu einem oder zu mehreren Gliedern stehe, ob es als isoliertes Erkenntnismittel Rück-

[1]) H. Pribram berichtet (Der heutige Standpunkt unserer Kenntnisse über die klinische Bedeutung des Cholesterins, Med. Klinik 1914, 1915) über die diabetische Cholesterinämie. Außer den genannten Arbeiten sind dort zitiert: Apert, Pechery, Rouillaud, Bauer und Skutetzky, Grigaut, Klinkert, Weltmann, Port, Kusumoki.

schlüsse auf die Lipämie schlechthin (bei bekannten alimentären und pathologischen Determinanten, evtl. bei geeigneten Belastungsversuchen) vermitteln könne. Bloor meint zu solchen Schlüssen berechtigt zu sein. Stimmte es unter gewissen Voraussetzungen, die dem Krankheitsfalle verliehen werden könnten, so hätten wir ein expeditäres Verfahren in der Hand. Unter den sonstigen Stimmen der Literatur fanden sich solche, die alles Cholesterin als Ester ansehen wollten (Klemperer und Umber), während andere (bes. Beumer und Bürger) selbständige Anteile direkt bestimmten.

Das Verhalten der Relation hat ebenso, wie es für das freie Cholesterin selbst zutrifft, in bestimmten pathologischen wie pathologisch-physiologischen Verhältnissen ablenkende Voraussetzungen. Nachdem sich gezeigt hat (obschon hierüber bis zu den jüngsten Angaben von Denis und Feigl gestritten wurde), daß bei mangelnder Ernährung Cholesterin sinken kann, ehe es durch Zerfallserscheinungen wieder im Niveau aufrückt, war die Frage nach seiner Struktur (Esteranteil) bedeutungsvoll geworden. Diese hing mit der Beurteilung des Gesamtreservoirs an Fettsäuren, dem Lecithin, besonders aber den freien (als Neutralfett berechneten restlichen) Fettsäuren zusammen, wie die Untersuchungen von Feigl erwiesen haben. Dabei fanden sich bei gesenktem Cholesterin ganz erheblich gesenkte Esteranteile. Über niedere (relative) Esteranteile bei absolut gesteigertem Gesamtcholesterin bringt ohne strenge Zusammenhänge die Literatur Angaben, die aber erst in allerletzter Zeit leichter methodisch zugänglich sind. Später werden wir in der Lage sein, genaueren Einblick zu gewinnen.

Ist die Gesamtgröße bei Cholämie, bei Neubildungen, bei Organzerfall, bei „Lipämien“ verschiedener Art, bei Xanthomatose, auch gelegentlich bei Lues, Tabes usw. erhöht, so müssen die steigernden Einflüsse natürlich ebenso wie die auf Senkung tendierenden in der Wiedergabe des lipämischen Bildes bei Diabetes berücksichtigt werden. Große theoretische Bedeutung (Beumer und Bürger) und praktisches Interesse in der Bestimmung (Objektivität des Gesamtcholesterins und seiner Fraktionen) beansprucht der Esteranteil. Es fehlt in den meisten Arbeiten nicht an Zahlen, die auf durchaus freies Cholesterin auch bei riesigen Mengen Neutralfetts hinweisen bzw. durch einschlägige Überlegungen hinweisen wollen (u. a. Imrie). Andererseits hat die unzureichend belegte Frage des Ester durch Feigl bei Tabes usw., bei Cholämie, Leberatrophie, Avitaminosen neue Befunde gewonnen, die nicht ohne weiteres schematisierbar und mit der anschaulichen Auffassung von Beumer und Bürger vereinbar sind. Nun wollen bereits einzelne ältere Autoren, am präzisesten Bloor (nach Vorgang von Terroine, Meyer und Schäffer, Dezani u. a.) darauf hinaus, daß die relativen Mengen von Gesamtcholesterin zu den übrigen Komponenten (speziell bei Diabetes also Gesamtfettsäuren, Neutralfett) insoweit unverrückbare, konstante seien, daß aus ihnen die allgemeine Bedeutung für den Fettstoffwechsel hervorgehe. Diese Lehre wiederum will sich konsequent in der Bloorschen Meinung durchsetzen, daß die Cholesterin-

ämie der Schlüssel zur Beurteilung der allgemeinen Lipämie wäre. Dahin weist natürlich die (einstweilen) genugsam belegte (Henes u. a.) Anschauung, daß Cholesterin durch die übrigen Anteile der Nahrung bei reichlicherem Angebot hinaufgerückt würde. Entschieden dagegen spricht die von anderen Seiten vorgebrachte Beurteilung der Herausbildung und Liquidation von Lipämien, die im Verlaufe ihrerseits (angeblich) andere Strukturen veranschaulichen können, insofern, als die fortzubringenden Anteile verschiedenes Verhalten darbieten. Diese Einzelheiten, besonders in den tatsächlichen zahlenmäßigen Ergebnissen, sind Grund genug, um von der Untersuchung auf die Cholesterinbindung neu an die Frage heranzutreten. Abgesehen von der durch Bloors letzte Arbeit zum ersten Male einheitlich formulierten Theorie, die für sich selbst wie nach ihren Unterlagen zu gründlicher Nachprüfung herausforderte, ist es gerade diese letzte, in ihrer Form wieder neuartige Äußerung, die im Widerspiel zu den soweit abweichenden früheren, und zusammengehalten mit diesen, zur Mitteilung und Beurteilung anderer Ergebnisse drängt.

War also im vorstehenden die Rolle des Cholesterins im derzeitigen Stande bestimmter formuliert, so haben wir nun die des Lecithins (der Rechengröße für den Lipoid-P) nach früheren und modernen Befunden mit Einschluß ihrer methodischen Unterlagen zu besprechen. Hier handelt es sich, wenn die Erkenntnismittel und ihre Wertausdrücke verglichen werden, um gleichhohe Schwankungen wie im Gebiete des Cholesterins.

Sie leiden sämtlich unter der rechnerisch gebotenen Voraussetzung, den (als ätherlöslich) isolierten, lipoidgebundenen P an Hand einer schematischen Strukturformel auf das Lecithinmolekül zu berechnen. Daß dieser Zwang nicht unbeträchtliche Umformungen mit sich bringen kann, da man es zweifellos mit einem in pathologischen Abwandlungen weitgehend verschobenen Mischungsverhältnis verschiedenartiger Phosphatide zu tun hat, die nicht objektiv durch die Berechnung getroffen werden, ist erst in jüngster Zeit erkannt worden; die bloße Ungenauigkeit der Formulierung ist schon früher betont worden. In letzter Zeit hat sich denn auch ein methodischer Forscher (mit ihm weitere Beobachter) auf den Standpunkt gestellt, die Werte seines neuen Analysensystems nicht zu verrechnen, sondern direkt als Lipoid-P anzugeben. Bleiben wir vorerst bei der (hier recht bedeutungsvollen) Methodologie, so haben wir nach den Einflüssen zu fragen, die die erzielbaren Werte in entschiedener Weise von den objektiven ablenken, daher die Beurteilung der Rolle des Lecithins im diabetischen Fettstoffwechsel bzw. im Gefüge der Lipämie zu modifizieren vermögen.

Zunächst handelt es sich bei den älteren Methoden um Extraktion trockenen bzw. mit wasserbindenden Salzen verarbeiteten Materials. Für ersteres kommt der jüngst noch von Bloor hervorgehobene, sicher recht erhebliche Einfluß sekundärer Spaltung (nicht nur der früher

schon gebührend benannte bei dem Verfahren selbst) in nicht ganz frischen Blutproben in Betracht, der zwar auch schon in Plasma, mehr jedoch bei Anwesenheit der Zellen vor sich geht, wie unsere eigenen Unterlagen erweisen. Für letztere hat S. Fraenkel vorzügliche Arbeitsweisen entworfen. Bei beiden kommt die Frage nach völliger Gewinnung des Phosphatid-P in Betracht. Diese ist sicher nicht immer erreicht worden, so daß die heutige Beurteilung die zum Teil niederen Werte mit Recht durch Defizit erklären darf. Die älteren Methoden arbeiteten ohne jede, mindestens ohne zureichende Kenntnis der Existenz krystalloiden Phosphors. Diese ist erst in allerjüngster Zeit nach verneinenden Äußerungen (von Taylor und Miller) durch Greenwald, in breiterer Ausdehnung durch Feigl sichergestellt worden. Ihre Größe ist zumeist wohl niederer als die des Lipoid-P. Über den Nichtlipoid-P, seine Struktur und seine Schwankungen hat Feigl berichtet. Man wird nicht fehlgehen in der Ansicht, daß dieser präformierte Nichtphosphatid-P in den alten Extraktionsverfahren eine erhebliche Rolle gespielt hat. Wahrscheinlich wird unvollständige Erschöpfung des (direkt) ätherlöslichen Lipoid-P mit (teilweiser) Aufnahme nichtlipoidischen konkurriert haben, in dem der sekundär aus Phosphatid abgespaltene seinerseits hineingespielt haben kann. Die einschlägigen Verhältnisse sind erst ganz vor kurzem, wenn auch anfänglich, von Bloor beleuchtet und zu gewisser Klarheit gebracht worden. Bloor entwarf seine ursprüngliche Fettextraktionsmethodik auch für die Bestimmung des Blutlecithins. Er fußte bei der Kritik der Leistung seines Verfahrens in vorliegender Sache auf den derzeit ganz neuen Befunden von Greenwald über säurelöslichen Phosphor. Diesen, allerdings zunächst ganz unter dem Gesichtswinkel von Phosphaten betrachtet, prüfte er in seinem Verhalten zu dem Extraktionsmittel und dem Erschöpfungsvorgang. Er resümiert, daß anorganische Phosphate nicht in die Fett-Lipoidlösung eingehen. Dieser wichtige Befund besteht zwar zunächst cum grano salis und ist nicht mit wenigen Versuchen und Worten abzutun. Wir berichten später über eigene weiter ausgedehnte (Dauer der Fällung, variante Krystalloid-P-Stoffe) Versuche zu dieser Frage.

Im Prinzip ist das Verfahren befähigt (wie gesagt mit gewissen Feinheiten angesichts besonderer Serumbeschaffenheit), den Nichtlipoid-P größtenteils aus dem Phosphatid-P fernzuhalten. Inzwischen ergab sich jedoch eine Möglichkeit zur Gegenprüfung, die auf grundsätzlichem Ausschluß des Nichtlipoid-P beruhte und bei der es allenfalls fraglich scheinen konnte, ob der Lipoid-P voll zur Darstellung käme. Von großem Interesse ist nun die Tatsache, daß das Bloorsche (mikrochemische) Verfahren bei wahrscheinlich (im allgemeinen) praktisch völligem Ausschlusse des Nichtlipoid-P trotzdem einmal höhere Normalwerte für Blutlecithin (Plasma, Körperchen usw.) gibt als die älteren Techniken, ferner daß in parallelen Bestimmungen (über die demnächst zu berichten sein wird) gleichfalls höhere Werte resultierten. Zusammengehalten mit den Fragen nach (völliger) Extraktion, sekundärer Zer-

setzung höherer Komplexe, dem Ausschlusse oder der (teilweisen) Einbeziehung von krystalloidem P (Phosphate) ergibt diese Tatsache weitere kritische Aufgaben, lehrt aber vor allem die älteren (an sich niederen bzw. vergleichsweise niederen) Werte in Zweifel ziehen. Danach wird sich die einschlägige Beurteilung richten dürfen. Nun brachte Greenwald seine Differentialmethode vor, von der der Ausschluß des krystalloiden P (siehe oben) gesichert ist. Auch diese neigt (Bloor urteilt auf Grund der sehr engen bisherigen Unterlagen; wir haben über zahlreichere zu berichten) zu wesentlich höheren Werten, als die alten Extraktionen zeigten. Ihre Werte und die von Bloor geben praktisch gleich hohe Zahlen, wie wir vorgreifend (einer entsprechenden Darstellung) behaupten können. Eine zwar im Prinzip nicht große, trotzdem nur ganz unzureichend (nach ihren pathologischen Variationen) kurz bewertete (Feigl, Greenwald) Rolle spielt der mit Pikrinessigsäure (Trennung des Lipoid-P von säurelöslichem P) fällbare Protein-P. Dieser wird in Fällen, wo Destruktionen im Zentralnervensystem vor sich gehen, u. a. m., zur Aufmerksamkeit nötigen. Auch kann fällbarer, nichtproteinartiger, dabei nichtlipoidischer P für gewisse Fälle vorausgesetzt werden.

Sonach hat die Entwicklung der Erkenntnismittel zu den derzeit maßgebenden (neuesten) Methoden gelehrt, daß der lipoide P (mit ihm das rechnerisch formulierte Lecithin) trotz Abschneidung der auf fälschlicher Verarbeitung beruhenden Fehler sich nicht unbeträchtlich höher darbietet, als er früher durch Isolierung zugänglich war. Die Bestimmung wird im ganzen gleichartig zutreffend gewesen sein. Dabei muß auch die theoretische Bewertung eine andere werden können bzw. müssen. Die Beurteilung der älteren Unterlagen und ihrer Diskussion ist zu modifizieren.

Auf die zum Teil auch für ältere Normalien sehr niedrigen Zahlen bei verschieden hohen Lipämien in den früheren Arbeiten sei hingewiesen. Sie erheben sich erst bei Beumer und Bürger zu vergleichs weise höheren Graden. Ihre Beteiligung wird namentlich dann ersichtlich, wenn man sie in Prozenten des lipämischen Komplexes (Gesamtextrakt) wiedergibt. Man wird einen großen Teil geradezu als unstichhaltig hinstellen dürfen. Wie sich im übrigen pathochemische Arbeiten der Lecithinfrage (Lecithinämie) bemächtigten, hat Verf. in einer vorhergehenden Mitteilung erörtert. Zu richtiger und anschaulicher Wiedergabe gelangt das Blutlecithin erst in den Arbeiten von Bloor (in absoluten Zahlen, in den Zusammenhängen und Relationen) nach einzelnen Fällen, von Greenwald (isolierter Lipoid-P), von Feigl (Lipoid-P, Rest-P-Frage, Inanition, Avitaminosen, Leberatrophie, Tabes, Paralyse, Cholämie, Lebercirrhose usw.). Es gewinnt Bedeutung erst, wenn es mit allen Fragen des Lipämiebildes vereint ist. Kimura und Stepp

haben den „ätherlöslichen P" bei Krankheiten (kaum allseitig befriedigend) beschrieben. In allen Fragen über Natur, Gliederung und bestimmte Charakteristik von Lipämien muß es absolut und in Relationen rechnerisch dargeboten sein, da es eine besondere Bedeutung einnimmt.

Imrie vermißte es trotz seiner gewaltigen Fettzahlen. Man wird mit dem Wege des Nachweises kaum zufrieden sein. Bloor hat es abgesenkt gefunden und darauf seine spezielle Theorie des diabetischen Fettstoffwechsels sowie seine Anschauung über die Natur der diabetischen Lipämie begründet (s. oben). Javal und Boyet beobachteten (in einer Vergleichsreihe gegen Lecithinämie bei Aortitis luica) bis zu 33% in gewissen Lipämien.

Bei Beumer und Bürger (1913) findet man (unter den wenigen Fällen) folgende interessante Zahlen für 1000 ccm Serum. Bei höheren Fett- bzw. Extraktzahlen (s. oben XV, XXIV, XXX) hinkt das Lecithin stark nach: 27,9 g mit 3,3 g, 33,38 g mit 5,57 g usw., aber Fall XIX (schwer, Acidose 25 Jahre ♀) keine Lipämie mit 9,74 g Extrakt und 4,5 g Lecithin.

Man kann also nach einzelnen Anhaltspunkten die Auffassung erwerben, daß bei hohen Lipämien, die durch die hohe Fettzufuhr den Patienten gewissermaßen mit Fett laden, das Lecithin zurückgedrängt bzw. nicht proportional der angebotenen Fettmenge neugebildet wird. Die Beobachtung muß also möglichst viele derartige, tunlichst abgestufte Fälle umfassen, die Komplikationen bedenken und den Ablauf beobachten. Es scheint, als ob Lecithin langsam folgt und bei dem Schwund der Lipämie sein Niveau erhält. Dafür muß Material beschafft werden. Müller und Reinbach bringen in ihrem Falle einer „maskierten" nephritischen Lipämie, bei der wohl aus verschiedenen Gründen Leberschädigung vorausgesetzt werden kann (mit methodischen Abweichungen und Einwendungen nach obiger Erörterung), 2,15 g Neutralfett, 0,69 g Lecithin und 0,86 g Cholesterin bzw. 3,18 g Gesamtextrakt und 2,5 g Gesamtfettsäuren für 100 ccm Serum. In diesem Falle erscheint also erheblich Lecithin nach einer an sich zu niederen Werten disponierenden Methode. Jedenfalls ist die Anschauung über das Verhalten des Lecithins unter den Erkenntnismitteln auf eine Steigerung verwiesen. Wichtig werden in dieser Hinsicht wohl die geringgradigen Lipämien des milden Diabetes (d. gras) sein.

Wie beim Cholesterin, so haben wir uns hier nach den übrigen pathologischen Einflüssen umzusehen, die auf Alterierung des Lecithinbestandes und seiner Umformung hinweisen. Die isolierte „Lecithinämie" bei Lues, Tabes, Paralyse, Epilepsie ist seinerzeit betont worden.

Abgesehen von Peritz hat von keiner Ssite Anhalt zu Bestrebungen vorgelegen, diese Lecithinämie als solche zu beweisen nach seiner Anwesenheit und Anteilnahme am Gesamtextrakte. Die wenigen Zahlen waren nicht ausreichend. Feigl hat (in einer früheren Mittei-

lung) neues, allseitig bearbeitetes Material vorgelegt. Jedenfalls sind solche Lecithinämien möglich. Lecithin erscheint nach Feigl bei Cirrhosen proportional zum Gesamtextrakte und Fette gesteigert, gelegentlich darüber hinaus. In chronischen Nephritiden bilden sich gelegentlich lecithinreiche Lipämien heraus (ältere Literatur). Bei Alkoholismus kann (Feigl, noch unveröffentlicht) Lecithin jedenfalls in der allgemeinen Proportion der Norm bleiben, bei gewissen Intoxikationen desgleichen. Alimentär (durch reichliche Nahrung) wird es, gelegentlich über das Fett heraus, gefördert. Javal und Boyet (vgl. die luische Lecithinämie!) fanden es sehr gesteigert bei Aortitis luica. Es sinkt bei Infektionskrankheiten, Fieber, Unterernährung (Feigl), Avitaminosen (Feigl), Darmschäden, schweren Leberdegenerationen (P. Atrophie), jedenfalls absolut und relativ bezogen auf den Gesamtkomplex. In „lipämischen" Verhältnissen (solchen im chemischen Sinne, also „maskierten") kommen verschiedenartige Bilder vor, die in der ältereren Literatur unzureichend beschrieben wurden (s. oben). Bei Cholämien (Feigl), die zu ganz achtbaren, meistens maskierten Lipämien führen, pflegt es neben Neutralfett und Cholesterin zurückgedrängt zu sein. Bei Leberatrophie hat Feigl es bisher in den niedrigsten (stichhaltig ermittelten) Prozentzahlen des Gesamtextraktes befunden. Die oben genannten Fälle mit relativen (und absoluten) isolierten Hyperlecithinämien spielen in die allgemeine Lipämie hinein.

Wie man aus den Wertausdrücken der Methoden und aus der Überschau des modernen Tatsachenmaterials ersieht, haben sowohl Lecithin wie Cholesterin durch die Erkenntnismittel eine zunehmende Bedeutung erfahren, die ihrerseits auf die Theorien der Mobilisation und der rein alimentären Anhäufung rückwirkend sein müßte. Die Lehren von Bloor (Unfähigkeit zur Lecithinsynthese gewohnten Umfanges) und von Klemperer und Umber (regerer Zellumsatz der Lipoide) treten einander in der Lecithinfrage geradezu entgegen. Wie weit letztere unterschätzt wurde, geht aus der Veranlagung der Untersuchung und dem Ergebnis bei Imrie hervor.

Anders muß die Sache liegen für die übrigen aktuellen Größen und rechnerischen Werte des Lipämiekomplexes. Von ersteren sind weit vorherrschend und tatsächlich von höchster Bedeutung das Neutralfett neben den noch recht dunklen, daher theoretisch wenig gewürdigten freien Fettsäuren, letzteren die analytische Größe der Gesamtfettsäuren und die Relationen, endlich unter heutigen Voraussetzungen die neu definierten Begriffe des Gesamtfettes und des Gesamtextraktes.

Vorwegnehmend läßt sich sagen, daß (durch die relativen Verhältnisse) die Bedeutung des Neutralfetts sich vermindern mußte. Am ehesten läßt sich die Sachlage von der unmittelbar gewinnbaren Größe der Gesamtfettsäuren aus betrachten. Sie figurieren auch in den älteren Arbeiten in relativ stichhaltigen Größen, seit die Methodik der direkten Verseifung von Liebermann eingeführt wurde, auf dessen Füßen wiederum Kumagawa steht, der mit Suto bei seinem klassischen Analysenverfahren die theoretische Bedeutung der (höheren) Säuren darlegte. Sie bilden den Betrag, von dem aus den Werten für P und der Berechnung der Lecithinanalyse (mit ihren praktisch unumgänglichen Bedenken, s. oben) der Anteil phosphatider Fettsäuren entnommen wird. Unterliegt schon dieses gewissen Bedenken, so mehren sich (für einzelne Untersuchungen) diese, sobald das Estercholesterin hinzutritt. Dieses ist unter Annahme einer theoretischen Struktur (Klemperer-Umber bzw. Bloor) zu formulieren und aus dem Gesamtcholesterin zu ermitteln. Entsprechend werden Fettsäuren von dem Gesamtbetrage abgezweigt. Werden diese nun auf das Gesamtcholesterin (total verestert oder frei vorausgesetzt) bezogen, so erscheint künstlich das Neutralfett entweder zu niedrig (Klemperer, Umber u. a.) oder zu hoch (Imrie u. a.). Wenn auch bei hohen Lipämien der Einfluß mäßig bleibt, kann er sich u. U. sehr zu Gewicht bringen, wo Gesamtcholesterin relativ hoch, Gesamtfettsäuren relativ niedrig sind. Die Schwierigkeit der differentialen Verseifung von Cholesterin- bzw. Glycerinfettsäureestern hat eine Trennung verhindert. Die besten Zahlen sind (bis etwa 1916) jene von Beumer und Bürger.

Die Auflösung der Gesamtfettsäuren weist also, zum großen Teile oft sehr gewichtig für die Theorie, in die Methodologie der Cholesterinfraktion. Die hier wichtigen Punkte sind folgende. Gesamtcholesterin kann colorimetrisch nach Verseifung im freien Zustande ebenso genau bestimmt werden wie in Gestalt der Ester (Authenrieth und Funk, Bloor, Feigl). Die Genauigkeit der Fällung, ihre Isolierung, die Interferenz und das spezifische Verhalten der Oxydate in Colorimetrie und Fällung, die fremden Beiträge der Farbreaktion bzw. die Kritik der Cholesterinanalyse nach Bloor (Feigl und Neumann, Müller, Weston) gehört hierher. Es darf bis auf weiteres vorausgesetzt werden, daß selbst bei zu hohen Cholesterinwerten (Gesamtdurchschnitt der Colorimetrie 20% zu hoch gegen Gravimetrie, Müller; Werte nach Bloor bis 45% zu hoch, ders.!), wenn die Fällung des freien Anteiles richtig durchführbar ist, zwar die Esterprozente des Gesamtcholesterins nicht objektiv, aber der Anspruch an Fettsäuren bzw. deren Ableitung aus den Gesamtfettsäuren insoweit zutreffend ist, daß, wenigstens für mittlere, wahrscheinlich für schwierigere Fälle (niedere Extrakte, geringe Lipämie) keine Beeinträchtigung der theoretischen Stellungnahme zum Neutralfett resultiere.

Das Neutralfett, seinerseits rechnerisch aus den Restfettsäuren, dem nicht lipoidgebundenen Anteile der Gesamtfettsäuren entstanden,

ist sonach bisher eine durchaus rechnerische, nur mittelbare Größe, von der annehmbar scheinen kann, daß ihm die freien Säuren (unverestert, Seifen) angehören, die in der Mikrochemie bislang fehlen.

Dabei muß das Neutralfett experimentell und theoretisch der schwierigste Teil der Frage werden; ihm fällt nur die Erleichterung zu, bei größeren Lipämien eben reichlich vorhanden, günstig darstellbar zu sein. Weitgehenden Einfluß üben hier gerade die Normalien, die früher (bis Bloor) sehr lückenhaft waren. Pathochemische Beziehungen des Neutralfetts in Lipämien sind, teils maßgebender, teils lückenhaft untersucht. Ikterus und Cholämie, Cirrhose, P-Intoxikation, Leberatrophie, Alkoholismus, Anämien, Adipositas, gewisse Intoxikationen u. a. mit Steigerungen, deren Relationen immerhin abwichen, wie früher gesagt wurde. In den meisten entschiedenen Lipämien tritt das Neutralfett besonders hervor. Für Diabetes will Bloor ihm gegenüber dem Lecithin (s. oben) besondere Bedeutung zumessen. Absolute Minderung, die relativ meist nur gegen das Cholesterin erhalten bleibt, fand Feigl bei langdauernder Inanition. Die so viel umstrittene Hungerlipäme hat in ihrer Mehrdeutigkeit lange Bedenken verursacht, bis Bloor die Frage (in Abhängigkeit vom Ernährungszustande bzw. Depotfettbestande) endgültig klärte. Hyperthermie, Infektionen, Avitaminosen, sehr starke Arbeitsüberlastung u. a. (Feigl) (zu Zeiten) erniedrigen den nüchternen Grundwert. Über freie Fettsäuren ist sehr wenig bekannt. Imries Angaben sind genannt. Feigl fand in extremen Stadien von Leberatrophie größere Mengen im Serum.

Die Gesamtfettsäuren sind ein komplexer Begriff, der nur unter dem Gesichtspunkte des (normalen) Fettstoffwechsels in klaren Beziehungen zum Cholesterin und Lecithin bleibt (Terroine, Meyer und Schaeffer, Bloor). In allen Fällen mit mäßigem Neutralfett, hohem Cholesterin und Lecithin (Tabes u. a., Feigl; Leberatrophie, Feigl) muß diese Größe weitgehend unter dem Einflusse des lipoidgebundenen Anteiles stehen. Der Gesamtextrakt ist (ob unabhängig bestimmt, ob errechnet) eine komplexe Größe, die unter Umständen direkt den Maßstab für eine „Lipämie" abgeben kann.

Die Gliederung der Lipämie ist das entscheidende Kriterium zur Beurteilung ihres Wesens und ihrer Eigenart. Wird sie direkt auf den Gesamtextrakt bezogen, so erhält man prozentische Anteile für die Fraktionen und bildet für diese die Kenntnis von Durchschnitten und Extremen. Dieses Schema der Übersicht ist in neuerer Zeit von Javal und Boyet, Feigl (Leberatrophie, Cholämie, Lecithinämie) u. a. benutzt worden.

Den inneren Determinanten des Fettstoffwechsels, so wie sie von Terroine, Meyer, Bloor u. a. vorausgesetzt werden, wird diese Anordnung nicht voll gerecht. Sie wurden, nach Bloor formuliert, von Feigl häufig angewandt, wiedergegeben in der Relation Gesamtfettsäuren zu Lecithin und der Relation Lecithin zu Cholesterin.

Für beide liegen von Bloor einzelne, von Feigl bestimmte Ergebnisse aus der Pathologie (s. oben) vor.

Summarisch betrachtet besteht das Wesen einer Lipämie zunächst in der Überschreitung der oberen Normalgrenzen für den Gesamtextrakt. Sie kann sichtbar sein, was für die Verdauungslipämie, für die diabetische und manche andere zutrifft. Zu einem achtbaren Teile der Fälle kann sie maskiert und nur durch exakte Untersuchung auffindbar sein.

Diese Erscheinung hat man früher zum Teil nicht genügend gewürdigt. Ältere gute Anhalte sind die Zahlen von Müller und Reinbach (s. oben) und von Bürger und Beumer. Feigl hat zunächst für cholämische Fälle mit „hepatogenen" Ikterus die große Verbreitung solcher Lipämien mit ausreichenden Daten beschrieben. Sie werden an sich viel häufiger sein, als bisher angenommen wurde. Man hat auf Menge und Natur des Serumbilirubins zu achten. Aus solchen Beobachtungen wird sich viel Anhalt ergeben. Die Beobachtungen über maskierte, cholämische Lipämie müssen von dem ursprünglichen Ausgangspunkte, der gestörten Fettresorption bei Gallenabschluß (v. Müller, Munk), neu ergänzt werden. v. Fürth[1]) und Fischler[2]) widmen der Frage der Cholatwirkungen auf Fette und Seifen längere Betrachtung, die letzteren auf die Annahme der Mitwirkung des Pankreas führt.

Eine weitere Frage, die wir nach früheren Andeutungen als wichtiger mit Nachdruck ins Auge fassen müssen, ist die nach den etwa besonderen Wirkungen des Gallenzuflusses auf die physikalisch-chemischen bzw. chemischen bzw. fermentbiologischen Zustände im Serum. Die Frage der Emulgierung, der „Lösung" ist früher häufiger diskutiert worden. Handelt es sich um Modifikationen der Lipasewirkung, so ist deren Eingreifen auf die verschiedenen verseifbaren Stoffe zu prüfen. Das wird bis zum gewissen Grade geschehen können durch Vergleiche von Größen, Graden, Relationen lipämischer Bilder, besonders solchen, bei denen ein bestimmt charakteristischer Gallenzufluß hinzukommt. In nicht vollständiger Übereinstimmung zu den sehr spärlichen, aber auch methodisch anders fundierten, älteren Befunden über cholämische Lipämie hat Feigl an Hand seines größeren Materials die Meinung gewonnen, daß bei diesen Lecithin immer ganz beträchtlich abfällt gegen die übrigen Bestandteile. Naturgemäß sind Deutungen dieser Art bisher mit Reserve zu benützen, da der speziellen Pathologie des Lecithinstoffwechsels in den betreffenden Fällen Aufmerksamkeit zu schenken ist.

Zur näheren Aufklärung, ja schon zur bloßen Feststel-

---

[1]) v. Fürth, bei Vers. l. c. Lipämie III (Cholämie) diese Zeitschr. 1918.

[2]) F. Fischler, Physiologie und Pathologie der Leber nach ihrem heutigen Stande (Anhang: Urobilin), Springer, Berlin 1916, S. 51 ff.

lung einer Lipämie im obigen Sinne ist entgegen manchen älteren Gepflogenheiten die chemische Untersuchung unbedingt Voraussetzung. „Lipämie" kann und darf nicht lediglich eine äußere Erscheinung sein. Gerade bei Diabetes, doch auch sonst, ist hierfür Material nach Nüchternwerten und Belastungsversuchen zu beschaffen. Durch die chemische Detailuntersuchung wird dann das Bild des gesteigerten Fettbestandes aufgeklärt, wie das frühere und heutige Vorgehen belegt. Dabei ergibt sich denn zu Zeiten die Schwierigkeit, einen höheren Gesamtextrakt mit einseitigen Anstiegen (Lecithin, Cholesterin) in dem einschlägigen Sinne zu charakterisieren. Von Lipämie wird bei einseitiger Hypercholesterinämie usw. auch bei trüberem Serum kaum nur zu sprechen sein. Die Beurteilung wird strittig und in der Bezeichnung auf den betreffenden Bestandteil übertragen. Für die Frage der Sichtbarkeit oder Maskierung von „lipämisch" (irgendwie) abgearteten Bildern ist übrigens die gesamte übrige Zusammensetzung von Blut und Serum nach Kolloiden und Krystalloiden, besonders Salzen, „Alkalescenz" (und ihren Faktoren) wichtig. Des weiteren ist wichtig, zu fragen, welche „Lipämien" am ehesten unter sonst gleichen Verhältnissen zur Maskierung oder Sichtbarkeit neigen, die hyperlecithinämischen, hypercholerinämischen, fettreichen, eventuell die mit freiem oder verestertem Cholesterin, mit Seifen u. a. mehr. Gerade hierfür bietet das Studium diabetischer Fälle ein sehr geeignetes Material im Vergleich zu den übrigen „Lipämien".

Seit Hoppe-Seylers erster bezüglicher Angabe ist durch die bisherige Entwicklung hindurch bis zu Beumer und Bürger, Bloor, Imrie, Feigl die Tatsache fast stets bestätigt worden, daß die lipämischen Umstimmungen im Plasma vor sich gehen und daß die Körperchen weitgehend unabhängig von Fett- (usw.) Fluten sind. Doch weisen sowohl die neueren Befunde, wie auch die Angaben von Beumer und Bürger an anderen Krankheitsfällen, einmal bei Diabetes (Spuren Cholesterinester in Körperchen), endlich die durch Müller und Reinbach angeregte Kontroverse, auf die Wichtigkeit derartiger Aufgaben hin. Die Untersuchung hat daher an Körperchen und Plasma zu erfolgen; Zahlen an Vollblut hätten mittelbares Vergleichsinteresse.

Nicht nur die Einzelglieder des Lipämiekomplexes („Lecithinämie", „Cholesterinämie") legen nahe, mit mehr Nachdruck als bisher auf pathologische Komplikationen und Interferenzen zu sehen. Lues und Wa., Alkoholintoxikation, Körper- und Kräftezustand, Arteriosklerose, Nephritis, Lebercirrhose, Cholämie usw. können stark modifizierend auf die typische

Gliederung niederer diabetischer Lipämien wirken. Diese Verhältnisse werden wir zu prüfen haben. Vor allen Dingen kann die bloße Erscheinung des Serums nach Klarheit, Trübung, „lipämischem" Äußeren weitgehend modifiziert werden.

Material.

Das in der vorliegenden Arbeit verwandte Material entstammt nur zum gewissen Teile der eigenen Anstalt. Es kam durch Zuweisung von Blut zwecks gutachtlicher Äußerung (zum großen Teil Militärpatienten hiesiger und auswärtiger Stellen), endlich durch freundliche Überlassung interessanter Fälle manches hinzu.

Ganz allgemein ist zu sagen, daß die Fälle vorhergehend und in der Behandlungsfrist durchgehend den heutigen Möglichkeiten der (allgemeinen und speziell diätetischen) Krankenernährung unterlagen. Die zum Teil riesigen Fettgaben der Friedensdiät haben seit langem aufgehört. In entsprechenden Zulagen wurden insgesamt 75,0 g Fett in keinem einzigen Falle, dann auch nur für kurze Frist gegeben, überschritten. Solche waren selten. Die Fälle aus der Bevölkerung waren geradezu allgemein schlecht ernährt. Für das Material kommt allgemein eine alimentäre Bestimmung in Betracht, die weit von der des Friedens abweicht und die daher in der Frage der Lipämie eine besondere Bedeutung erlangt. Die alimentäre Fettüberlastung ist fast ganz ausgeschlossen, an Stelle einer solchen in kurzfristigem Verlaufe tritt die ganz allmähliche Herausbildung der Retention von Fett und Lipoiden. Die Einzelheiten im alimentären Wechsel unserer Leute sind entsprechend bei der Terminierung der Untersuchungstage beigefügt; sie deuten auf gewisse Wechsel. Sowohl die alimentäre (vielleicht jahrelange) Vorbereitung, die doch zum Teil sehr abwegigen Verhältnisse der Kriegszeit, sowie die diätetische Behandlung schaffen also eigenartige, voraussichtlich besonders wichtige und günstige Aussichten für eine beschreibende Pathochemie der diabetischen Lipämie.

Wir teilen das Material in vier Gruppen.

Gehen wir aus von dem zwar komplexen, aber in seiner Art zunächst treffendsten Maßstab für „Lipämie" schlechthin, so steht der Gesamtätherextrakt obenan.

Die erste Gruppe umzieht Fälle mit einem solchen, der die bisher von Bloor und Feigl beschriebenen Beobachtungen der normalen oberen Grenze nicht überschreitet. Dabei ergibt sich in nächster Linie die Frage nach dem äußeren Aussehen, den chemischen Komplikationen und der inneren Gliederung.

Es handelt sich um die Werte für Lecithin, Cholesterin und Fett, gegen die Norm gehalten (Tabelle I).

Die zweite Gruppe ordnen wir für den Bereich von Werten an Gesamtätherextrakt bis hinauf zu 1,0 g für 100 ccm Serum. Nicht mehr der Norm angehörend, würde ein lipämischer Komplex dieses Grades durch pathologische Komplikationen erklärbar sein. Diese wiederum müssen im einzelnen noch in manchen Richtungen, losgelöst von der diabetischen Störung, belegt werden. Lipämische Umstimmungen niederen Grades wurden (frühere Abhandlungen) öfters beschrieben. Auch hier beansprucht die Strukturfrage Bedeutung (Tabelle II).

In die dritte Gruppe nehmen wir nur mäßige „lipämische“ Erscheinungen auf. Bei diesen Beobachtungen ist durchgehend (siehe einige Zahlen im Verlaufe!) von lipämischem Blute im üblichen (typischen) Sinne nicht die Rede. Leichte Trübungen und stärkere Opalescenzen kommen vor. Es sind diese Fälle sonach nicht eigentlich lipämische, sondern meist solche, die auch durch die eventuellen pathologischen Komplikationen weitgehend mitbestimmt werden, sowohl in der äußeren Beschaffenheit des Serums, wie in seiner Zusammensetzung und der Löslichkeit des Fettes und der Lipoide. Cholämien spielen in der Maskierung eine wichtige Rolle (s. dort). Die Struktur erlangt besondere Bedeutung (Tabelle III).

Die vierte Gruppe umfaßt die eigentlichen Lipämien mit Gesamtätherextrakten über 2,5 g für 100 ccm Plasma. Meistens sind die Beobachtungen dieser Reihe echte (wenig komplizierte) Fälle des sog. diabète maigre. Sie müssen also, wenn sie alimentär nicht entscheidend in die Lipämie gedrängt sind, am typischsten diejenigen Bilder geben, von denen aus die so wichtig gewordenen Fragen der Lecithinbildung (Bloor) und der Cholesterinämie zu beurteilen sind. Die doch zumeist quantitativ nicht schroff, aber qualitativ entschieden dirigierenden Einflüsse der beschriebenen Komplikationen müssen sich in dem Überwiegen der diabetischen Lipämie verwischen. Trotzdem sind die Komplikationen eingehend zu würdigen (Tabelle IV).

Anordnung und Wiedergabe der Beobachtungen.

Zugrunde gelegt ist der Methodenkreis von Bloor, den Verf. mehrfach beschrieben hat. Cholesterin wurde parallel nach Bloor einerseits,

nach Authenrieth und Funk bzw. auch nach Weston (neu, 1916) wiedergegeben[1]). Andere Analysenverfahren und ihre Werte gehören in die vergleichende Methodologie. Die analytischen (unmittelbaren) und rechnerischen (mittelbaren) Größen figurieren unter den in früheren Mitteilungen erläuterten Begriffen. Die Relationen treten hinzu, desgleichen die prozentischen Gliederungen der Gesamtätherextrakte.

Die notwendigsten klinischen Daten enthält die Aufzählung der Fälle in den Gruppen I bis IV. Auf diese Bezug nehmend, ist die Beschaffenheit des Serums des näheren (unter Angabe von Bilirubin) aufgeführt. Die Termine entsprechen sich in den Texten mit ihren zugehörigen Tabellen, woselbst sie noch einzelne Zusätze erfahren.

Die Untersuchungen beziehen sich nur auf Serum; die in den Komplikationen wichtigen Aufgaben des Fett- und Lipoidbestandes der Körperchen werden einstweilen zurückgestellt. Neben Lecithin tritt für die Folge die Erscheinungsform des Cholesterins. Relationen und Prozente sind weitgehend abgerundet, da genäherte Zahlen durchaus zutreffende Bilder geben, und da sie als Resultate verschiedener Annahmen und Rechnungen mittelbaren Abweichungen unterliegen. Die notwendigen Angaben aus der Pathochemie der Sera sind beigefügt (Tabellen und Aufstellung). Die äußere Beschaffenheit („Lipämie", „sichtbare Lipämie") ist durch Trübung usw. wiedergegeben; Hydrämien werden kurz genannt.

Tabellen und Befunde.

Gruppe I. Gesamtextrakte in der Breite der Norm, deren obere Grenze nach Bloor und Feigl nicht überschreitend.

43 Fälle. Beobachtungen an älteren Diabetikern. Mäßige Zuckerausscheidung, geringe bis leichteste Acidosen, gelegentlich Arthritis, Arteriosklerose, leichte Leberbeschwerden, keine Anämien, keine Intoxikationen. Befunde nach Maximum, Minimum und Durchschnitten siehe Tabelle.

Gruppe II. Gesamtextrakte bis 1,0 g für 100 ccm Plasma.

12 Fälle. Ältere Diabetiker, zum Teil fettleibige. Mäßiger Zucker usw. siehe Tabelle I (1 bis 12).

[1]) Joh. Feigl, Deskriptive Biochemie von Ödemzuständen. I. Blutuntersuchungen. Diese Zeitschr. 85, 365, 1918. — Derselbe, Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie. III. Fette und Lipoide des Blutes. (Zur Kenntnis spezifischer Lipämien. I.) Diese Zeitschr. 86, 1, 1918. — Derselbe, Über das Vorkommen und die Verteilung von Fetten und Lipoiden im Blute bei Geisteskrankheiten. (Zur Kenntnis spezifischer Lipämien. II.) Diese Zeitschr. 88, 53, 1918. — Derselbe, Über das Vorkommen und die Verteilung von Fetten und Lipoiden im Blute bei Ikterus und Cholämie. (Zur Kenntnis spezifischer Lipämien. II.) Diese Zeitschr. 90, 1 bis 39, 1918.

Tabelle I.

Fette und Lipoide im Blute bei Diabetes mellitus.

(Material zur Kenntnis der Entwicklung und des Wesens der diabetischen Lipämie.)

Gruppe I und Gruppe II. Normale lipämische Bilder und leichte Abweichungen von der Norm.

Cholesterin (Gesamt- und Esteranteil), Lecithin, Verteilung und Summe der Fettsäuren, Neutralfett und Gesamtätherextrakt. Beziehungen der Fraktionen untereinander und im Bilde der komplexen Größe. Nebenangaben über Cholesterin. Milligramm bzw. Gramm (Gesamtextrakt) für 100 ccm Plasma (nüchtern).

Lfde. Nr., Zeichen	Beschaffenheit des Serums (Nebenangaben)	Gesamtfettsäuren mg	Lecithin mg	Restfettsäuren mg	Cholesterin Gesamt mg	Cholesterin Ester %	Gesamtextrakt g	Lecithin zu Cholesterin	Gesamtfettsäuren zu Lecithin	Lecithin in Proz. vom Gesamtextrakt	Cholesterin in Proz. vom Gesamtextrakt	Neutralfett in Proz. vom Gesamtextrakt	Nebenangabe Cholesterin nach Authenrieth-Funk bzw. Weston (Grenzen)
	Gruppe I:												
1—43	Zumeist völlig o. B.	330	200	80	180	32	0,60	0,70	1,40	20,0	25,0	12,0	Minim.
		↓											
	(Abgesehen von B.Z., R.-N, Ur)	500	300	200	300	78	0,85	1,30	2,70	40,0	42,0	30,0	Maxima.
		—	—	—	—	58	0,70	0,90	1,90	30,0	35,0	22,0	Mittel.
	Gruppe II:												
1—12	Zumeist völlig o. B.	500	220	180	280	12	0,85	0,70	1,50	23,0	29,0	20,0	Minima.
	Z. T. leicht trübe	580	320	360	360	66	1,00	1,00	2,50	33,0	35,0	40,0	Maxima.
		—	—	—	—	—	—	0,80	2,00	28,0	33,0	30,0	Mittel.
	Beispiele:												A.F. We.
2	O. B.	580	230	300	360	66	0,90	0,92	2,52	25,5	29,0	33,3	240 250
4	Leicht trübe	515	320	180	300	45	0,95	1,00	1,60	33,7	31,6	20,0	300 290
5	„ „	580	300	290	320	33	1,00	0,94	1,90	30,0	32,0	30,0	270 280
7	„ „	546	220	360	280	33	0,94	0,80	2,50	23,0	29,7	40,0	210 —
11	O. B. (Bil. leicht +)	560	280	270	350	33	1,00	0,80	2,00	28,0	35,0	28,0	300 280
13—21	Bil. häufiger + ...	520	200	250	200	20	0,85	0,50	1,70	18,0	22,0	27,0	Minima.
		+624	+380	380	380	45	—	1,90	3,00	42,0	38,0	43,0	Maxima.
	Klar und leicht trübe . . .	—	—	—	—	—	1,00	0,80	2,50	27,0	30,0	35,0	Mittel.

	Beispiele:													
14	Bil. +, klar	520	200	330	380	20	0,99	0,50	2,60	20,0	38,5	35,0		
16	Wa. +, Bil. ∅, trübe	570	380	250	200	33	0,89	1,90	2,40	42,5	22,5	29,0		
18	Bil. +, klar	624	220	380	270	45	0,98	0,80	2,90	22,5	27,5	40,0		
21	Wa. +, Bil. +, klar	543	300	290	270	25	0,91	1,10	1,80	33,0	27,0	33,0		
22—29	Bil. direkt od. indirekt +, trübe	430	210	210	180	20	0,85	0,30	1,80	21,0	18,0	22,0	Minima.	
	(Stauungs- oder hämol. B.)	690	380	330	480	70	—	2,10	2,90	38,0	50,0	42,0	Maxima.	
		—	—	—	—	—	1,00	0,80	2,50	28,0	30,0	35,0	Mittel.	
	Beispiele:												A.F.	We.
23	Bil. hämol. trübe, Wa. +	610	340	300	280	45	1,00	1,20	1,80	34,0	28,0	31,5	200	200
25	Bil. ++ hämol. trübe, Wa. +	390	380	330	180	70	1,00	2,10	1,80	38,0	18,0	33,0	120	110
27	Bil. +, klar	430	210	210	480	20	0,97	0,40	2,10	21,6	49,5	22,0	410	405

8 Fälle. Ältere Diabetiker, kompliziert mit Leberschäden (Cirrhosen), Wa. + und Potus, einzeln mit „chronischer“ Nephritis und Arteriosklerose (13 bis 21).

7 Fälle. Jüngere Diabetiker. Nach Infektionen (Malaria, Pneumonie, Anginen usw.) Zucker zum Teil hoch, bis 6 %; leichte und mäßige Acidosen (22 bis 29).

Gruppe III. Mäßige lipämische Veränderungen mit Gesamtextrakten über 1,0 mg bis ca. 2,5 g für 100 ccm. Einzelbeobachtungen aus Reihenuntersuchungen sind nach den betreffenden Fällen hier oder in Tabelle IV zusammenhängend eingeordnet. 14 Fälle.

1. C. O. 49 Jahre, ♂. Vor 30 Jahren Malaria ohne Folgen überstanden. Seit 1916 erste Anzeichen für Diabetes (Befund 2,2 % Zukker). 1917 verschlechtert. Trinken und Rauchen mäßig. Geschlechtskrankheiten ∅. Abgemagert, schwächlich. Milz, Leber ∅. Wa. ∅, B.Z. 0,18 %, R.-N 48,0 mg. a) Im Urin bei gewöhnlicher Kost zwischen 5,4 % und 7,8 % Zucker; b) kohlenhydratfreie Kost senkt Zukker auf rd. 3 %. Leichte bis mäßige Acidose.

2. M. B. 55 Jahre, ♀. 8 normale Geburten. Seit 50. Jahre nach Sistieren der Menses diabetisch. Starke Abmagerung, Zucker bis 7 %. Sehr stark reduzierter Zustand. Lues negiert. Wa. ∅, B.Z. 0,31 %. Bei gewöhnlicher Kost leichte Acidose; a) bald nach Aufnahme; b) nach nicht unerheblicher Besserung.

3. F. Cz. 48 Jahre, ♂. Seit 3 Jahren steigende Diabetesbeschwerden mit zuletzt rd. 4 % Zucker. Seit 6 Monaten Verschlechterung, starke Abmagerung, reduzierter Zustand, geringstes Fettpolster. a) Zucker um 5 %, Acidose mäßig bis stärker; b) Kohlenhydrate werden eingeschränkt, Haferkur, Zucker sinkt auf 2 %, Acidose leicht bis mäßig; a) Wa. Ø, B.Z. 0,26 %, R.-N 27,0 mg; b) B.Z. 0,19 %.

4. N. H. 5 Jahre, ♀. Seit 3 Wochen stark einsetzender Diabetes. Sehr reduzierter Zustand. Zucker um 5 %, starke Acidose, kein Anhalt für Lues.

5. P. B. 35 Jahre, ♂. Seit ca. 1 Jahre entschiedene Symptome, derentwegen vom Militär entlassen. Furunkolose, Mattigkeit, leidlicher Ernährungszustand. Cor usw. o. B. Wa. Ø, Zucker um 5 %, gelegentlich Acidose. a) Nach ca. 2 Jahren bei „schwerer Arbeit" Schwächegefühl und reduzierter Ernährungszustand bei plötzlichem Gewichtsabfall von über 12 kg in ca. ¼ Jahre, Suicidversuch mit Leuchtgas; b) Organe usw. nahezu o. B., kein typischer Schaden, Zucker ca. 5 % bis 6 %, Acidose; c) nach 2 ferneren Monaten bei erheblicher Acidose.

6. H. F. 60 Jahre, ♂. Seit 1906 wegen steigender diabetischer Erscheinungen in Behandlung. Lues und Alkohol negiert. Wa. Ø. Leidlicher Zustand. Cor usw. o. B. Leber +. Zucker um 5 %. Leichte bis mäßige Acidose.

7. J. Ra. 74 Jahre, ♂. Offenbar bereits seit längerem diabetische Beschwerden. Arteriosklerose. Benommen. Rigide Arterien. Cor stark beeinträchtigt. Schwache Reflexe. Lues negiert. Reduzierter Zustand. B.Z. mehrfach um 0,5 % bis 1 %, Wa. +, R.-N 142 %. Zucker zwischen 3 % und 7 %. Mäßige Acidose. † unter Benommenheit (ohne eigentliches Koma). Im Urin Cylinder. 2 Termine.

8. A. E. 62 Jahre, ♀. Seit 5 bis 6 Jahren steigende Symptome. Reduzierter Ernährungszustand. Gewichtsabfall von rd. 100 kg auf 47,6 kg in ca. 2 Jahren (Haut abhebbar). Mäßige Herzerscheinungen. Hautdefekte mit brandigen Wunden. Lues und Potus Ø. Zucker um 6 %. Meistens mäßige Acidose.

9. J. M. 31 Jahre, ♂. Lungenleiden (Tuberkulose, leicht, Pneumonie). Lues negiert. Seit ca. 1½ Jahren (Militär) steigender Diabetes. Cor mäßige Befunde. Wa. Ø. Zucker um 4 % bis über 5 %. Leichte bis mäßige Acidose.

10. C. St. 44 Jahre, ♂. Lungentuberkulose (älter) und leichter Diabetes (seit 2 Jahren steigend) mit 60 % Gewichtsverlust, sehr reduziert. Potus. Lues Ø. Zucker zwischen 2 % und 4,5 %. Leichte Acidose. Am Tage der Entnahme nur in der fraglichen Zeit kein Fieber.

11. Boh. 37 Jahre. Frühere Lungenspitzentuberkulose, akute Glomerulonephritis, Cystitis (seit 2 Jahren nach Trauma, diabetische Erscheinungen, steigend. Leber +. Wa. +. Aortitis luica (durch Sektion). a) Bei mäßigem Ernährungszustande, B.Z. 0,3%, Zucker 5%, leichte Acidose; b) noch Verschlimmerung, starke Acidose.

12. A. X. 67 Jahre, ♀. Arteriosklerose. Aortitis luica. Wa. +. Potus ++. Mäßiger Ernährungszustand. „Chronische" Nephritis. Leber +. Milz +. Zucker seit 10 Jahren. Jetzt Acidose. Zucker 7%. B.Z. 0,4%. R.-N 143 mg. $\overset{+}{\text{Ur}}$-N 40 mg. $\bar{\text{U}}\text{r}$ 7,0 mg.

13. B. W. 72 Jahre, ♂. Potus ++. Wa. 0. Lues usw. negiert. Arteriosklerose. Gicht. Früher sehr, jetzt noch erheblich fett. Plötzlicher Abfall seit 2 Wochen nach starker Acidose. B.Z. 0,38%. R.-N 67,0 mg. $\bar{\text{U}}\text{r}$ 8,0 mg. Zucker 6%.

14. C. V. 62 Jahre, ♂. Potus 0. Aortitis luica. Wa. +. „Chronische" Nephritis. Herzinsuffizienz. Mäßiger Ikterus. Stauung. Seit 4 Wochen starker Abfall, jetzt reduziert. B.Z. 0,7%. Zucker 8%. Stärkste Acidose. Keine + im Koma.

15. D. U. 66 Jahre, ♂. Sehr fett, ödematös. Potus ++. Leichte Cirrhose der Leber. Ikterus leicht. Bil. Serum ++. Herzinsuffizienz. a) B.Z. 0,3%, mäßige Acidose, Zucker 4%; b) bei stärkstem Abfall nach Pneumonie, wieder fieberfrei seit 5 Tagen mit stärkster Acidose, Zucker 6%, unter sehr eingeschränkter Ernährung; c) nach allmählich wieder stabilerem Zustande Bil. +, B.Z. 0,4%, leichte Acidose.

16. E. V. 62 Jahre, ♂. Potus mäßig. Lues 0. Stärkster Nicotinabusus. Leichter Ikterus bisweilen. Arteriosklerose. „Chronische" Nephritis in geringem Grade. a) B.Z. 0,3%, leichte Acidose, Zucker 6%, reduzierte, eingeschränkte Ernährung; b) nach wesentlicher Verschlechterung.

Gruppe IV. Eigentliche Lipämien bei Diabète maigre der Jugendlichen. Höhere Grade (siehe auch Gruppe III) (meistens ohne Komplikationen mit alimentären Einwirkungen).

1. Ma. 21 Jahre, ♂. Früher unbedeutende Beschwerden. Seit 2 Jahren Ernährungsstörungen und steigender Diabetes. Rascher Kräfteverfall. Sehr reduziert. Wa. 0. Potus 0. Zucker 5 bis 7%. Starke Acidose. † (Sektion verweigert). a) Bei gewöhnlicher Kost; b) nach 4 Wochen unter Fettzulagen; c) 3 Wochen nach deren Absetzung.

2. Mb. 27 Jahre, ♂. Zucker nach schwerer Infektion aufgetreten vor 2 Jahren. Schneller Verfall. Wa. +. Reichliche Ernährung. B.Z. 0,47%. R.-N o. B. a) Spätere Ernährung den Verhältnissen angepaßt; b) kurz vor Exitus; c) Sektion fehlt. Starke Acidose. Zucker bis 7%.

Tabelle II.

Fette und Lipoide im Blute bei Diabetes mellitus.

(Material zur Kenntnis der Entwicklung und des Wesens der diabetischen Lipämie.)

Gruppe III. Mäßige lipämische Veränderungen bei Glucosurie und Ketonurie.

Cholesterin (Gesamt- und Esteranteil), Lecithin, Verteilung und Summe der Fettsäuren, Neutralfett, Gesamtätherextrakt. Beziehungen der Fraktionen untereinander und im Bilde der komplexen Größe. Nebenangaben über Cholesterin.

Milligramm bzw. Gramm (Gesamtextrakt) für 100 ccm Plasma (nüchtern).

Lfde. Nr., Zeichen, Termin		Beschaffenheit des Serums (Nebenangaben)	Gesamt-fettsäuren mg	Lecithin mg	Rest-fettsäuren mg	Cholesterin Gesamt mg	Cholesterin Ester %	Gesamt-extrakt g	Lecithin zu Cholesterin	Gesamt-fettsäuren zu Lecithin	Lecithin in Proz. vom Gesamtextrakt	Cholesterin in Proz. vom Gesamtextrakt	Neutralfett in Proz. vom Gesamtextrakt	Cholesterin nach Authenrieth-Funk und Weston (siehe später) A. F.	W.
1.	C. O.	a) Mäßig trübe, Bil. 0 bis Spur, Wa. 0	669	320	280	310	70	1,09	1,00	2,2	29,5	28,0	30	220	230
		b) Nach 3 Wochen kohlenhydratfrei	680	300	310	340	66	1,13	0,90	2,3	26,5	30,6	30	290	300
2.	M. B.	a) Fast klar, o. B., Wa. 0	371	280	180	420	33	1,00	0,66	1,3	28,0	42,0	20	380	370
		b) Nach Besserung o. B.	553	330	220	400	45	1,10	0,82	1,7	30,0	36,3	20	360	370
3.	Fr. Cz.	a) Mäßig getrübt, o. B., Wa. 0	787	400	370	410	45	1,34	1,00	1,9	30,0	30,6	28	340	350
		b) Gebessert, o. B.	860	380	350	420	73	1,40	0,90	2,3	27,0	40,4	25	380	370
4.	N. H.	Leicht lipämisch, Bilirubin schwach +, Wa. 0	843	330	490	510	30	1,45	0,65	2,5	22,8	44,3	46	420	440
5.	P. B.	a) Mäßig getrübt, Wa. 0, o. B.	866	300	570	540	25	1,52	0,55	2,8	20,0	35,5	40	510	510
		b) Desgl., Bil. leicht +	877	310	550	500	30	1,50	0,62	2,8	22,0	33,3	38	460	465
		c) Stärker getrübt, leicht lipämisch	1020	410	610	620	33	1,80	0,67	2,4	22,7	34,6	36	540	550
6.	H. F.	Leicht trübe, o. B., Wa. 0	860	300	510	570	33	1,55	0,53	2,8	18,2	36,7	35	490	—
7.	J. Ra.	a) Bil. leicht +, trübe [Wa. +]	1116	480	570	630	45	1,90	0,73	2,3	25,3	33,2	32	580	—
		b) Desgl., leicht lipämisch	1090	510	530	670	40	1,94	0,77	2,0	26,3	34,5	30	610	620
8.	A. E.	O. B., trübe, Wa. 0	1344	320	710	790	70	2,25	0,42	4,2	14,2	35,0	33	720	720
9.	J. M.	Trübe, Wa. 0, Bil. 0	1280	340	790	610	33	1,90	0,57	3,8	18,0	31,6	33	540	—
10.	C. St.	Leicht trübe, Wa. 0, Bil. leicht +	1090	330	620	570	58	1,80	0,57	3,3	18,3	31,6	36	—	540

11.	B. C.	a) Trübe, Bil. +, Wa. + . .	1180	410	780	440	33	1,80	0,93	2,4	22,8	24,5	46	—	370
		b) Desgl.	1200	390	840	620	20	2,00	0,63	4,1	19,5	31,0	44	580	—
12.	A. X.	Bil. +, Wa. +, fast klar . .	1250	590	670	740	30	2,20	0,80	2,1	27,0	33,6	32	700	700
13.	B. W.	Stark trübe, fast o. B. . . .	1327	510	880	820	15	2,35	0,63	2,6	22,0	35,0	40	760	—
14.	C. V.	Bil. +, leicht trübe, Wa. + .	1120	820	490	690	11	2,10	1,20	1,05	39,0	33,0	25	660	650
15.	D. U.	a) Bil. ++, klar	750	360	310	370	70	1,15	1,00	2,8	31,3	32,2	28	—	—
		b) Leicht lipämisch	1320	500	810	490	45	2,00	1,02	2,6	25,0	21,0	43	—	430
		c) Desgl.	750	320	400	520	33	1,40	0,61	2,3	28,6	37,0	30	—	—
16.	E. V.	a) Bil. +, leicht trübe . . .	855	300	410	390	80	1,40	0,77	2,8	21,4	23,2	31	300	300
		b) Desgl.	1040	330	620	570	45	1,75	0,58	3,0	18,6	32,5	32	520	510

3. **Mc.** 26 Jahre, ♂. Seit 1 Jahre rascher Verfall mit steigender Acidose. a) Gewöhnliche Kost; b) nach einigen Zulagen. Wa. Ø. Potus ++. B.Z. 0,5 %. Zucker bis 6 %.

4. **Md.** 32 Jahre, ♂. Seit 4 Jahren steigend. Schwere Herzerscheinungen, Lungen o. B. Wa. +. Äußerst reduziert. B.Z. 0,4 %. Starke Acidose. Zucker 5 %. Verlauf nicht näher bekannt. Später †.

5. **Me.** 17 Jahre, ♂. Bis vor 1 Jahre keine Beschwerden. Zucker nach schwerer Erschöpfung aufgetreten. Wa. Ø. B.Z. 0,42 %. Starke Acidose. Leichter Ikterus seit Wochen. Milz +. Leber +. Zucker 7,2 %. Sehr reduziert. Später †.

6. **Mf.** 20 Jahre, ♂. Zucker nach Trauma vor ca. 2 Jahren. Reduzierter Zustand. Cor mäßige Erscheinungen. Wa. Ø. Früher geringe Lungenbeschwerden. Leber ++. Leichter Ikterus, Acidose stark. Zucker um 8 %. Später †.

7. **Mg.** 33 Jahre, ♂. Früher angeblich gesund. Potus ++. Wa. Ø. Seit 2 Jahren nach schwerer Erschöpfung und akuter Glomerulonephritis aufgetreten. Leber +, vorübergehend Ikterus. Sehr reduziert. Starke Acidose. Zucker 6 %. a) Gewöhnliche Kost; b) kohlenhydratarm mit Fettzulage 4 Wochen lang.

8. **Mh.** 21 Jahre, ♂. Seit 1 Jahre unter schwerstem Verfall Diabetes mit starker Zuckerausfuhr, 8 %, und starker Acidose (+). Wa. Ø. Potus Ø. a) Nach 6 Wochen schlechter Ernährung; b) nach 6 Wochen mit erheblicher Fettzulage; c) nach 6 Wochen gewöhnlicher Kost.

9. **B.** 12 Jahre, ♂. Nach 2 Tagen †.

10. **Fr. n.** 27 Jahre, ♀. Lues Ø. Potus Ø. Diabetes trat nach Gravidität auf. Seit 1 Jahr rascher Verfall. Untersuchung bei hoher Glucosurie (7 %) und maximaler Ketonurie (Acidosis) unter gewöhnlicher Kost. Nach 14 Tagen †.

Tabelle III.

Fette und Lipoide im Blute bei Diabetes mellitus.

(Material zur Kenntnis der Entwicklung und des Wesens der diabetischen Lipämie.)

Gruppe IV. Lypämien höheren Grades.

Cholesterin (Gesamt- und Esteranteil), Lecithin, Verteilung und Summe der Fettsäuren, Neutralfett und Gesamtätherextrakt. Beziehungen der Fraktionen untereinander und im Bilde der komplexen Größe. Nebenangaben über Cholesterin. Milligramm bzw. Gramm (Gesamtextrakt) für 100 ccm Plasma (nüchtern).

Lfde. Nr., Zeichen, Termin	Beschaffenheit des Serums (Nebenangaben)	Gesamt-fettsäuren mg	Lecithin mg	Rest-fettsäuren mg	Cholesterin Gesamt mg	Cholesterin Ester %	Gesamt-extrakt g	Lecithin zu Cholesterin	Gesamt-fettsäuren zu Lecithin	Lecithin in Proz. vom Gesamtextrakt	Cholesterin in Proz. vom Gesamtextrakt	Neutralfett in Proz. vom Gesamtextrakt	Cholesterin nach Authenrieth-Funk bzw. nach Weston A. F.	We.
1. Ma.	a) Wa. Ø, trübe	1130	580	580	610	33	1,95	0,95	1,9	29,7	31,3	31,3	580	—
	b) Siehe Aufst., lipämisch	2410	660	1770	820	30	3,52	0,80	3,6	18,8	23,3	52,8	—	1680
	c) Siehe Aufst., stark trübe	845	450	370	480	45	1,50	0,94	1,9	30,0	32,0	25,9	—	—
2. Mb.	a) Wa. +, stark trübe	1450	690	770	390	70	2,00	1,74	2,1	34,5	19,5	42,4	920	—
	b) Desgl.	890	510	390	370	45	1,50	1,37	1,7	34,0	24,0	27,3	—	—
	c) Lipämisch, Bil. leicht, Hydrämie	830	380	410	410	33	1,36	0,93	2,2	27,9	30,2	31,6	—	—
3. Mc.	a) Lipämisch	3020	810	2020	870	66	4,25	0,93	3,7	19,0	19,5	49,9	800	820
	b) Bil. hämol. schwach +, stärkere Hydrämie, lipämisch	2710	700	1800	810	70	3,83	0,86	3,9	18,3	21,2	49,4	720	720
4. Md.	Lipämisch, Bil. Spur, leichte Hydrämie	2750	660	2210	1100	25	3,27	0,60	4,2	20,2	33,8	70,6	1180	1050
5. Me.	Lipämisch, Bil. +	2100	390	1700	920	20	3,25	0,42	5,4	12,0	25,4	54,9	920	830
6. Mf.	Bil. ++, trübe	1730	300	1400	1200	15	3,10	0,25	5,8	93,5	38,7	47,4	1200	1180
7. Mg.	a) Leicht lipämisch, o. B.	1300	410	820	520	50	2,00	0,79	3,2	20,5	26,0	43,0	480	480
	b) Ausgesprochen lipämisch	3200	470	2620	800	40	3,30	0,59	6,7	14,3	24,2	83,4	780	490
8. Mh.	a) Stark trübe, o. B.	1130	320	810	800	25	2,20	0,40	3,5	14,5	36,4	38,6	—	—
	b) Stark lipämisch	6500	620	5700	1410	33	8,40	0,44	10,5	73,8	16,8	71,25	1350	1340
	c) Starke Hydrämie, Bil. +	1050	400	620	710	20	1,90	0,56	2,6	21,0	37,4	34,3	—	—
9. Boh.	Lipämisch	2000	420	1475	545	58	2,80	0,77	4,8	15,0	19,5	55,3	—	1400
10. Fr. n.	Lipämisch, Bil. Spur	1800	710	7200	1280	12	9,70	0,55	2,5	73,9	13,2	77,9	1200	1160
11. Fr. Ha.	a) Mäßig lipämisch	1650	600	1020	420	70	2,30	1,43	2,75	26,1	18,3	46,3	—	—
	b) Desgl.	12610	810	12500	1350	4	14,40	0,60	15,6	56,3	93,7	91,1	1260	1280
	c) Desgl.	740	320	400	280	40	1,10	1,14	2,3	29,0	23,6	38,2	—	—
	d) Desgl.	1550	510	110	300	33	2,20	1,27	3,0	23,3	18,2	52,5	—	—

11. Fr. Ha. 20 Jahre, ♀. Früher geringe Lungenaffektionen. Leichte Nephritis. Lues Ø. Furunkulose. Geringere Magendarmbeschwerden. Kräfteverfall. a) Bei gewöhnlicher Kost, Zucker 8%, Ketonurie; b) bei extrem reichlicher Diabetesdiät der normalen (Friedens-)Verhältnisse, Zucker 3%, Acidose; c) $^1/_2$ Jahr nach Absetzen derselben bei dürftiger Kriegskost; d) nach vorübergehender und beträchtlicher Diät in der Kriegszeit. Nach schweren Erscheinungen bis zum gewissen Grade geheilt. B.Z. a) 0,5%, b) 0,3%, c) 0,4%, d) 0,43%. R.-N 45,0 mg. Ūr 2,0 mg.

Beurteilung der Ergebnisse.

Die Beurteilung setzt die Normalien des gewählten Analysenverfahrens voraus. Die oberen Grenzwerte nach Bloors Methoden sind nach dem Verf. und den inzwischen (1916 bis 1918) von Feigl gemachten Beobachtungen die folgenden: Gesamtfettsäuren 500,0 mg, Neutralfett 200,0 mg, Lecithin 300,0 mg, Cholesterin 300,0 mg, Esterwerte des Cholesterins 70% des Gesamten (ca. 45% bis 75% als Normalbreite), Gesamtextrakt 0,85 g. Die Relationen sind für Gesamtfettsäuren zu Lecithin 2,7 bis 1,4, für Lecithin zu Cholesterin 1,26 bis 0,75. Dabei handelt es sich um wirkliche (nicht durchschnittlich praktische) obere Extreme des Normalbereiches. Daß diese in der alimentären Herabstimmung der Kriegszeit zeitweise gemindert sein können, hat Verfasser mitgeteilt. Doch regte die Inkonstanz dieser Minderung und das immerhin häufigere Vorkommen allgemeiner Normalien zur Benutzung der oberen Grenze letzterer an.

Beziehen wir uns auf die Gesamtätherextrakte der Seren, so läßt sich unter der Voraussetzung, daß die Gewinnung und Zusammenfassung des Materials seine statistische Brauchbarkeit gewährleisten, folgendes aussagen:

I. 43 Fälle zeigen keine Steigerung des lipämischen Gesamtkomplexes.

II. 27 Fälle zeigen minimale Erhebungen. Die Beurteilung dieser darf auf weitere Überlegungen stoßen. Es finden sich gerade hier komplizierte Erscheinungen, bei denen kein Weg besteht, die Abartungen als eigentlich diabetische aufzufassen. Bei chronischer Nephritis, bei Leberleiden (Cirrhose), Cholämie usw. kommen an sich Hebungen vor. Wenig geklärt sind Ma-

laria, sonstige Infektionskrankheiten (Lecithin- und Cholesterinabfall im Fieber), besser die Adipositas und Inanition, die bei fettreichen Individuen vorübergehend geradezu Lipämien verursachen kann. Die Umstimmungen bei Nephritis, Arteriosklerose, Leberschäden kann man unter diese Voraussetzungen ordnen oder aber die zumeist gleichzeitige diabetische Störung als primum anerkennen. Jedenfalls ist der Sitz in der Leber, deren Beteiligung so oder so angenommen wird.

III. 16 Fälle, z. T. mit mehreren Beobachtungen im näher charakterisierten Verlauf zeigen mehr oder minder mäßige Umstimmungen an, die zunächst wiederum einer Erhöhung des Gesamtextraktes entsprechen. Diese ist gleichfalls weit unterhalb der eigentlichen legendären diabetischen Lipämie gelegen, doch entschieden genug, um, wenn richtig dargestellt, diskutiert zu werden. Auch hier spielen, wie in der vorhergehenden Gruppe, die pathologischen Komplikationen eine weitgehende Rolle. Hier handelt es sich allgemein um Verdoppelungen und Verdreifachungen der Norm ohne entschiedene äußere Erscheinungen von seiten der Seren.

IV. 11 Fälle mit zumeist mehreren Beobachtungen unter alimentären Wechseln im Verlauf zeigen Werte für den Gesamtextrakt, die durchaus nach den bestehenden Anschauungen als lipämische höheren Grades zu gelten haben.

Die spezielle Pathologie und die Typen der Krankheitsfälle sind entsprechend charakterisiert.

Es zeigen also rund 12 % der Beobachtungen (selbständige Fälle) entschiedene Lipämien, ca. 18 % solche geringeren Grades, ca. 39 % solche geringsten Grades. Die Verrechnung und Benutzung zu einer Statistik in der vorliegenden Frage (vgl. Hegler) kann nur eine genäherte sein (s. o.). An ihr haben die Überlegungen über sonstige mitbeteiligte Ursachen der Lipämien Anteil.

Was nun die äußere Erscheinung der Sera unter dem Gesichtspunkte der Lipämie angeht, so ist folgendes zu berücksichtigen. Das rahmartige und durch Zentrifugen mechanisch (wenigstens teilweise) trennbare Serum ist als solches leicht zu erkennen. Sein Vorkommen ist relativ selten. Übergänge und niedere Grade, die sich in homogenen (oder evtl. noch entmischbaren) Trübungen darbieten, als lipämisch zu kennzeichnen, ist

fast durchgehend nicht angängig. Leichter oder mehr getrübte Seren sind sehr verbreitet. Nach Fällen betrachtet, würden rund 10% eigentliche sichtbare Lipämien resultieren, höchstens weitere 5% als ähnlich zu betrachten sein. Die große Bedeutung der Maskierung von Lipämien ist sicher in früheren Jahren nicht genügend bekannt und der Beurteilung und Untersuchung hinderlich gewesen. Die Arbeiten von Müller und Reinbach, von Beumer und Bürger von einzelnen Vorkommnissen und den größeren Reihenuntersuchungen von Feigl haben ergeben, daß hochgradige Lipämien durch Anwesenheit von Gallenstoffen zum völligen Verschwinden gebracht werden können. Auch bei unserem vorliegenden Material spielt diese Maskierung eine Rolle in dem völligen Ausgleich der Emulsion oder zum mindesten in deren Herabsetzung. Die Einzelheiten sind in Aufstellung und Tabelle genügend belegt.

Nun kann und darf die äußere Erscheinung der Seren, nicht einmal der aktuelle Gesamtextrakt (sei er direkt bestimmt oder rechnerisch durch Zusammenziehung der Fraktionen formuliert) die entscheidende Beurteilung geringer Lipämien allein ausmachen. Der Gesamtbegriff verengt sich dann zu den speziellen Formen der Lecithinämie oder Cholesterinämie, der Anreicherung des Neutralfettes (der Lipämie im engeren Sinne). Mit der Frage nach diesen Verhältnissen haben wir besonders die Gesamtextrakte der Seren oder die niederen Zunahmen zu prüfen. Cholesterin und Lecithin beanspruchen in der Diabetesfrage (s. o.) und in deren Bewertung gegenüber den Komplikationen eine große Rolle.

I. Unter den Fällen (43) der Gruppe I sind beide im normalen Bereiche.

II. Unter den Fällen (27) der Gruppe II mit leicht erhöhtem Gesamtextrakt erscheint Lecithin nur 5 mal geringgradig (absolut) erhöht (Tab.). Cholesterin erhebt sich häufiger und höher über die Norm ca. 8 mal (Tab.) Erhöhtes Lecithin fällt in dieser Reihe mit Luesbefunden (Wa. +) häufiger zusammen; für Cholesterin trifft das nicht in diesem Grade zu.

III. In der Gruppe III (16 Fälle) findet sich nur 6 mal normales Lecithin, das mäßig und leicht aufrückt. Cholesterin ist nur einmal normal und weit häufiger in entscheidenden Graden hinaufgesetzt. Ersteres verrät Beziehungen zur Lues (Tab.).

IV. In der Gruppe IV (11 Fälle) ist Lecithin gesteigert, Cholesterin desgleichen (Tab.). Die Bindungsformen des Cholesterins bieten sich wie folgt dar. Bei niederen Graden werden höhere (normale) Esterquoten bevorzugt, mit zuwachsendem Gesamtcholesterin sinken diese beträchtlich. Gänzlich oder stark vorherrschend freies Cholesterin haben wir nicht beobachtet.

Die Cholesterinfrage ist weitgehend unter den Gesichtspunkt der Methodologie zu rücken. Die höheren Werte nach Bloor lassen seine Bedeutung in der additiven Funktion gesteigert erscheinen. Relative Erhöhungen lassen sich auf der Grundlage von Bloor wie nach Authenrieth und Funk sowie nach Weston beurteilen. Die Vergleichswerte sind aufgeführt, um Beziehungen zu anderen Untersuchungen zu eröffnen; ihre methodenkritische Ausdeutung sowie die analytische Betrachtung der einschlägigen Aufgaben stellen wir hier zunächst in den Hintergrund.

Neutralfett bleibt in Gruppe I normal, tritt in Gruppe II gelegentlich mehr hervor in rund 19 Fällen, rückt in Gruppe III beträchtlich auf und nimmt in den Lipämien der Gruppe IV entscheidende Stellung ein.

Erst die Beziehungen der Fraktionen eröffnen Einblick in die Verhältnisse. Sieht man von den lecithinämischen Störungen durch Lues ab, die wir mit der Übereinstimmung von Wa. und hohem Lecithin, auch abgesehen von der berechtigten Annahme einer großen Variationsbreite als erwiesen annehmen, so ergibt die Relation Lecithin zu Cholesterin mit steigenden Lipämien ein gewisses Absinken. An diesem ist in den betr. Fällen die vom Verf. für cholämische Lipämien dargetane Absenkung des Lipoids mit beteiligt, die ihrerseits eine relative durch den Cholesterinzustrom sein kann.

Die Beziehungen zwischen Gesamtfettsäuren und Lecithin steigen mit wachsenden Beträgen für den lipämischen Gesamtkomplex; sie sind ihrerseits von den pathologischen Komplikationen und der Höhe der Esterquote abhängig.

In der prozentischen Struktur des Gesamtätherextraktes tritt mit steigender Lipämie das Neutralfett mehr hervor.

Auf die Wiedergabe der Maxima und Minima für absolute Zahlen und Relationen wird nach den Tabellen verzichtet.

Abgesehen von der Tatsache, (die durch einzelne Reihen-

beobachtungen in Gruppe III und Gruppe IV von uns des näheren belegt wird), daß alimentär Lipämien in die Erscheinung gebracht bzw. gewaltig gesteigert werden können, ist doch für unser Material zuzugeben, daß solche mäßigen Grades bei geringer und geringster Fettzufuhr und jämmerlichster Ernährung bestehen können. Dafür bringen unser Material und seine Vorbedingungen eine gute Begründung auf. Inwieweit die tatsächlichen Verhältnisse nun ihrerseits gegenwirkend auftreten, das ist nicht ohne weiteres ersichtlich. Lecithin-, aber auch Cholesterinanstau durch Karenz fehlt; ersteres geht dem zweiten voran, (eine Mittelstellung nimmt das Neutralfett ein); es ist als empfindlichster Indicator von allen fördernden oder einschränkenden Wechseln und Umstürzen zuerst erfaßt und daher, zusammengehalten mit seiner speziellen Pathologie und seiner Empfindlichkeit, nicht voll zur Klärung zu bringen. Daher erlauben unsere Versuche auf keinen Fall, die von Bloor unterlegte Deutung gehemmter Lecithinsynthese anzuerkennen. Sicher ist, daß es mit dem Anwachsen des Gesamtfettes (und Neutralfettes) allmählich in den Hintergrund tritt und beim Abbau der Retentionslipämie früh schwindet. Gegenteilig verhält sich das alimentär ebenfalls beeinflußte Cholesterin, das bei der Liquidation zurückbleibt. Seine Esterquote hängt offenbar von der Dauer des Verweilens bei Angebot von Neutralfett und Fettsäuren ab. Die Angaben Imries über lediglich freies Cholesterin und über fehlendes Lecithin haben wir niemals bestätigen können. Die Lipämien sind im ganzen unabhängig von Zuckerausfuhr (Blutzucker), Acidose und Ketonurie; dagegen disponiert ein fettleibiger Zustand, der bei Karenz die Hungerlipämie geben würde (Bloor), unter dem Drucke der Erkrankung sehr zu langdauernden Lipämien mit viel Cholesterin. Da wir viele jämmerlich ernährte Fälle mit höheren und selbst höchsten Lipämien einhergehen sehen, kann die Anschauung rein alimentärer Ursachen, die ja nach den Graden erweislich ist, nur dann bestehen bleiben, wenn man an sehr langfristige Anstau- und Abbauvorgänge denkt. Erst erheblichere Beträge an Gesamtextrakt treiben das Neutralfett relativ entschieden in die Höhe; sonst ist das nur untergeordnet der Fall und für Lecithin durch dessen Labilität vielleicht klärbar. Cholesterin ist keineswegs allgemein generell prozentual

im Gefüge der Lipämie orientiert. Einen Indicator kann es daher nicht abgeben. Die Verwertung pathologischer Komplikationen verlangt weiter ausgreifende Untersuchungen, über die berichtet werden wird (Xanthom, Alkohol, Adipositas, Nephritis usw.).

Schlußsätze.

In den vorliegenden Untersuchungen über die diabetische Lipämie werden in rund 100 detailliert beschriebenen Fällen Beiträge über Natur, Gliederung, Verhalten und Wandlungen dieser Erscheinung unter Rücksicht auf Methodik und Pathologie geliefert, und nach ihnen die derzeit besonders wichtigen Fragen beurteilt. Die bisherige Literatur wird eingehender besprochen.

Beitrag zur chemischen Untersuchung der Wassermannschen Reaktion.

Von

L. Berczeller und L. Schillinger.

(Aus dem bakteriologischen Laboratorium des Militär-Sanitätskomitees und aus der k. u. k. Wassermannstation 4.)

(Eingegangen am 5. Juni 1918.)

Wir haben bereits durch frühere Untersuchungen bewiesen, daß menschliche Sera Antigene für die Wassermannsche Reaktion enthalten, deren Gehaltsmenge innerhalb weiter Grenzen variiert und so die Reaktion sehr wesentlich beeinflußt. Aus den Untersuchungen von Pick und Pribram wissen wir bereits, daß die eigenhemmende Wirkung von Seren durch Ätherextraktion wesentlich verstärkt wird. Die Wassermannsche Reaktion erleidet also durch Ausscheidung gewisser Lipoide eine ganz prinzipielle Veränderung.

Von der Voraussetzung geleitet, durch diesbezügliche Untersuchungen dem komplizierten Mechanismus der Wassermannschen Reaktion etwas näher zu kommen, wollte ich die verschiedenen Löslichkeitsverhältnisse dieses Reaktionskörpers genauer prüfen.

Die Bestimmungen wurden mit variierenden Serummengen ausgeführt, die aber nicht wie gewöhnlich in Form von Tropfen gemessen wurden, sondern auf einem Stückchen guten Filtrierpapiers getrocknet zur Untersuchung gelangten. Um auch auf diese Weise die Untersuchungen quantitativ ausführen zu können, wurde das mit Serum versetzte kreisrunde Papier in einzelne Sektoren geschnitten, die je 1, $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$, $^1/_{32}$, $^1/_{64}$ Serumtropfen entsprachen. Mit Hilfe dieser Methode gestaltete sich die Extraktion der Sera äußerst einfach. Wir versetzten

nämlich einen solchen Serumpapierstreifen in einer Eprouvette mit dem betreffenden Lösungsmittel, das nach 5 bis 15 Minuten abpipettiert und dann mehrmals neuerlich zugefügt wurde. Die restierende Flüssigkeit wurde sodann bei 38° verjagt und nun die Wassermannsche Reaktion ausgeführt. Wir benutzten für diese Untersuchungen die quantitative Mikromethode der Wassermannschen Reaktion[1]), die wohl für diese Zwecke etwas umgestaltet werden mußte, uns aber deshalb von ganz besonderem Vorteil war, weil wir nur mit ihrer Hilfe zahlreiche Lösungsmittel an derselben, verhältnismäßig ganz geringen Serummenge vergleichen konnten.

Tabelle I.

	Aktive Sera		I	II
	nicht am Papiere aufgetrocknet	auf Papier eingetrocknet		
447	(++) ++ ++ ++ (+) – – –	++ ++ ++ ++ ++ (++) (–) –	21	30
63	(++) ++ ++ ++ + – – –	++ ++ ++ ++ ++ + – –	21	28
81	– ++ ++ ++ (–) – – –	++ ++ ++ ++ ++ (–) (–) –	16	27
478	++ ++ ++ ++ ++ + (+) (–)	++ ++ ++ ++ ++ ++ (+) (–)	31	33
491	++ ++ ++ ++ ++ (++) (–) (–)	++ ++ ++ ++ ++ (++) (+) (–)	31	32
67	++ ++ ++ ++ ++ (++) (+) (–)	++ ++ ++ ++ ++ ++ + –	32	33

Es wurden die Serumverdünnungen mit 0,1 ccm Antigen + Komplementmischung (Antigen = Hälfte der bei inaktiven Seren gebrauchten Dosen; Komplement 1 : 20) versetzt. Zweite Phase: 0,1 ccm einer 5%igen Blutsuspension + $2^1/_2$fache hemmende Dosis Amboceptor.

Um die Methode (auf Papier getrocknete Sera) auf ihre Brauchbarkeit zu prüfen, wurde sie an einer größeren Reihe von Seren mit der üblichen Verdünnungsmethode verglichen. Dabei zeigte sich, daß aktive Sera, auf Papier getrocknet, stärker reagierten als in den üblichen Verdünnungen. Unsere Vermutung, daß es sich dabei um eine Komplementschädigung des menschlichen Serums handelt, wurde durch folgende Versuche (Tab. II, S. 217) deutlich bestätigt.

Wir versuchten nämlich die verschiedenen Serumverdünnungen mit 0,1 ccm einer 5%igen Hammelblutsuspension, und es ergab sich nun, wie aus Tabelle II ersichtlich ist, daß die aktiven Sera, auf Papier getrocknet, ihre hämolytische Wirkung, die bei denselben Fällen ursprünglich ganz erheblich gewesen war, verloren hatten. Die stärkere Hemmung auf Papier getrock-

[1]) Berczeller, diese Zeitschr. 83.

Tabelle II.

	Ohne Papier verteilt Tropfen							Auf Papier eingetrocknet Tropfen						
	2	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	2	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
Negative Sera	–	(++)	(++)	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	(++)	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
+++ positive Sera	+	(++)	(++)	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	(–)	(+)	(++)	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	(++)	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

neter Sera erklärt sich also tatsächlich durch Komplementinaktivierung der aktiven Sera, was einen ganz bemerkenswerten Vorteil dieser Methode mit sich bringt.

Um auch die Verteilung des Serums auf dem Filtrierpapier zu bestimmen, wurde ein Stück Filtrierpapier mit 30 Tropfen eines Serums versetzt, dasselbe nun in gleiche Teile geschnitten und mit diesen die Wassermannsche Reaktion angestellt. Die Oberflächen der Serumtropfen wurden in der Weise gemessen, daß das Filtrierpapier mit durchsichtigem Millimeterpapier bedeckt und die vom Serum genommenen Teile gezählt wurden. Teile von Quadratmillimetern am Rande wurden geschätzt. Mit dieser Methode ist eine Genauigkeit zu erreichen, die für die Wassermannsche Reaktion völlig genügt. (Diese Versuche wurden mit inaktiven Seren angestellt.)

Aus Tabelle III ergibt sich nun, daß der vom Rande genommene Teil immer etwas stärker reagiert als der von der Mitte. Doch sind die Differenzen zwischen den Teilen des Randes und der Mitte selbst bei 30 Tropfen so klein, daß sie bei einem Tropfen überhaupt nicht in Betracht kommen. Beträgt nämlich die höchste Hemmungsdifferenz 10 Einheiten (vollkommene Hemmung mit 5, minimale Hemmung mit 1, dazwischenliegende Grade mit 4, 3, 2 bezeichnet und die so erhaltenen Werte addiert), so zeigt sich, daß die Fehlergrenze, selbst wenn sie nicht proportional zur Tropfenzahl wächst, unter einer Einheit liegt (eine Genauigkeit, die mit dieser Methode nicht zu erreichen ist).

Es zeigte sich auch ferner (s. w. Tab. III), daß bei inaktiven Seren kein nennenswerter Reaktionsunterschied zwischen den auf Papier getrockneten und in der üblichen Weise ge-

Tabelle III.

Versuch 1.

	Serum I							Serum II							Serum I							Serum II						
	Antigen 42														Antigen 33													
	Tropfen							Tropfen							Tropfen							Tropfen						
	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
Von dem Rand	++	++	(++)	+	(+)	(+)	(−)	++	(++)	(++)	(++)	(++)	+	(−)	++	(++)	+	(−)	−	−	−	++	++	+	+	(+)	(−)	−
Von der Mitte	++	(++)	+	(+)	(+)	(−)	−	++	++	+	(+)	(−)	−	−	++	+	(−)	−	−	−	−	++	+	(+)	(+)	(−)	−	−
Ein Tropf. eingetr.	++	++	(++)	+	(−)	(−)	−	++	++	+	+	(+)	(−)	(−)	++	++	+	+	−	−	−	++	++	(++)	+	(+)	(−)	−
Nicht auf Papierge-getrockn.	++	++	++	(++)	+	(−)	−	++	++	++	++	+	(−)	(−)	++	++	(++)	(−)	−	−	−	++	++	(++)	(−)	−	−	−
Versuch 2																												
	++	++	(++)	+	(−)	(−)	−	++	++	++	++	(++)	(++)	+	++	(++)	(++)	+	(+)	(−)	−	++	(++)	+	+	(+)	(−)	(−)
	++	+	(+)	(−)	−	−	−	++	(++)	(++)	+	+	(+)	(−)	++	(++)	(++)	+	(+)	(−)	(−)	++	(++)	+	(+)	(+)	(−)	(−)
	++	(+)	(−)	−	−	−	−	++	++	(++)	(++)	+	+	(+)	++	(++)	(++)	+	+	(+)	(+)	++	+	+	(+)	(−)	(−)	(−)
	++	++	+	(−)	−	−	−	++	++	+	(+)	(−)	−	−	++	(++)	+	(+)	(−)	(−)	−	++	(++)	+	(+)	(+)	(−)	−

Versuch 1 Serum I Oberfläche von 30 Tropfen . . . . 3085 qmm
„ II „ „ 30 „ . . . . 3832 „
„ 2 „ I „ „ 30 „ . . . . 3922 „
„ II „ „ 30 „ . . . . 5140 „

prüften Seren besteht. Die kleinen Differenzen gehen bei verschiedenen Fällen in verschiedene Richtung.

Nach Beendigung dieser Voruntersuchungen haben wir die Wirkung verschiedener Lösungsmittel untersucht. Als Extraktionsmittel wurden 70% und 96% Äthylalkohol, konzentrierter Methylalkohol, Äther, Chloroform und Benzin benutzt. Die Extraktion geschah in den zur Ausführung der Reaktion benutzten Eprouvetten auf die bereits vorhin beschriebene Weise. Wenn wir auch die extrahierten Stoffe untersuchen wollten, so haben wir die Lösungsmittel bei 38° im Thermostat (in kleinen sonst zur Mikromethode benutzten Eprouvetten) eingedampft.

Friedemann und Herzfeld benutzten zu Komplementuntersuchungen eine ähnliche Methode, beschreiben jedoch nicht ausführlicher, wie sie die Sera trocknen. Nach unserer Methodik — die maximale Filtrierpapierfläche zu nehmen — wird die größte Wirkung des Extraktionsmittels ermöglicht, was um so wichtiger ist, als Surányi nachweisen konnte, daß sich die Serumlipoide nur schwer extrahieren lassen. Wir konnten jedoch durch unsere Extraktionsversuche eine so wesentliche Veränderung der Wassermannschen Reaktion erzielen, so daß es für uns von keinem weiteren Interesse ist, ob die Lipoide mehr oder weniger vollständig extrahiert werden. Wir haben auch immer vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Lösungsmitteln ausgeführt und für die einzelnen Lösungsmittel ganz charakteristische Unterschiede erhalten; wir konnten deshalb von einer quantitativen Entfernung der Lipoide, die infolge Mangels der nötigen Apparate nicht ausgeführt werden konnte, absehen.

Tabelle IV.

	Antigen 42															
	aktiv 1 + 9								inaktiv 1 + 4							
70% Äthylalkohol	–	–	–	–	–	–	–	–	++	++	(++)	(++)	+	+	(+)	(–)
Desgl.	–	–	–	–	–	–	–	–	++	(+)	+	+	(+)	(–)	(–)	(–)
Methylalkohol . .	–	–	–	–	–	–	–	–	(++)	(++)	+	+	(+)	(+)	(–)	(–)
Benzin	++	++	++	++	(++)	+	(+)	(–)	++	++	++	(++)	+	+	(+)	(+)
Chloroform . . .	++	++	++	++	+	+	(+)	(+)	++	++	(+)	+	(–)	–	–	–
Äther	(++)	(–)	(–)	(–)	–	–	–	–	(++)	(+)	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)
Ohne Extraktion .	++	++	+	(++)	(++)	+	+	(+)	++	++	++	(++)	(++)	(++)	+	+

Tabelle IV (Fortsetzung).

	Antigen 41															
	aktiv 1 + 9								inaktiv 1 + 4							
70 % Äthylalkohol	+	(+)	–	–	–	–	–	–	+	(+)	(–)	–	–		–	–
Desgl.	(++)	+	(–)	(–)	–	–	–	–	++	(++)	(++)	(++)	–		–	–
Methylalkohol . .	+	(–)	–	–	–	–	–	–	+	+	(–)	(–)	–	–	–	–
Benzin	++	++	++	++	++	(++)	+	+	++	++	++	(++)	+	–	–	–
Chloroform . . .	++	++	++	++	(++)	+	+	(+)	++	++	++	(++)	(++)	–	–	–
Äther	(++)	++	+	(+)	(+)	(–)	(–)	–	+	(+)	(–)	–				–
Ohne Extraktion .	++	++	++	++	++	+	(+)	(–)	++	++	++	++	(++)	–	–	–

	Antigen 42								Antigen 43							
	inaktiv								inaktiv							
70 % Äthylalkohol	+	+	(–)	–	–	–	–	–	++	(++)	+	(+)	(+)	(–)	(–)	–
Desgl.									++	++	(+)	++	(+)	(+)	(–)	–
Methylalkohol . .	(+)	(–)	(–)	–	–	–	–	–	++	(++)	(+)	(+)	(–)	–		–
Benzin	++	++	++	++	(++)	(–)	–	–	++	++	++	+	(++)	(+)	(+)	–
Chloroform . . .	++	++	++	++	+	–	–	–	++	++	++	++	+	+	(+)	(–)
Äther	++	++	++	++	+	(–)	–	–	++	(++)	(+)	(–)	–	–	–	–
Ohne Extraktion .	++	++	++	++	(++)	(–)	–	–	++	++	++	++	++	++	(++)	(++)

Wir behandelten aktive und inaktive Sera mit verschiedenen Extraktionsmitteln auf die vorher beschriebene Weise, und es ergab sich dabei, daß sich die Alkohole ganz anders als Benzin und Chloroform verhalten und Äther eine Mittelstellung einnimmt. Werden Sera mit Alkoholen extrahiert, so wird ihre Wassermannsche Reaktion immer, wenn auch in verschieden starkem Grade, geschwächt, was bei Chloroform und Benzin nicht oder nur in ganz minimalem Maße zu beobachten ist. Die Versuche zeigen auch, daß die Wassermannsche Reaktion aktiver Sera weit mehr beeinflußbar ist als die inaktiver. Auf dies Verhalten wollen wir erst später näher eingehen und zunächst nur prüfen, ob durch die Alkohole tatsächlich eine Lösung der Serumlipoide bewirkt wird oder ob andere (eventuell chemische) Reaktionen diesen schwächenden Einfluß zur Folge haben.

Wir haben deshalb einerseits den Extrakt untersucht, indem wir die Extraktionsmittel in kleinen Eprouvetten verdampften, andererseits die auf Papier getrockneten Sera mit einer großen Menge des Extraktionsmittels versetzt und eingedampft. Wir wollten nämlich dadurch entscheiden, ob nicht durch bloßes Versetzen und Eindampfen von Alkohol eine derartige Veränderung der Sera verursacht wird. Drei solche Versuche sind in Tabelle V zusammengestellt.

Tabelle V.

Versuch 1.

		Aktive Sera: Extrahiert mit dem Lösungsmittel	Eingetrocknet mit dem Lösungsmittel	Extrakt
1	70 % Äthylalkohol	+ (−) − − − − − −	+ (+) (+) (−) (−) − − −	− − − − − − − − −
2	Desgl.	++ − − − − − − −	++ (++) (++) (+) (−) − − −	− − − − − − − − −
3	Methylalkohol	− − − − − − − −	++ ++ (−) (−) (−) − − −	− − − − − − − − −
4	Benzin	++ (+) (+) (−) (−) (−) − −	++ ++ ++ + + + (+) −	− − − − − − − − −
5	Chloroform	+ + (+) (+) (+) (−) (−) (−)	++ ++ ++ (++) (+) (−) − −	− − − − − − − − −
6	Äther	++ (++) + + (−) (−) (−) −		
7	Ohne Extraktion	++ ++ ++ (++) (+) (+) (−) (−)		
	Inaktive Sera			
1	70 % Äthylalkohol	+ + (+) (−) − − − −	(++) + (+) (−) (−) (−) − −	− − − − − − − − −
2	Desgl.	++ (+) + (−) − − − −	+ + (+) (+) (+) (−) (−) −	− − − − − − − − −
3	Methylalkohol	(−) − − − − − − −	(++) + + (−) (−) (−) (−) −	− − − − − − − − −
4	Benzin	++ ++ (++) + (−) − − −	++ ++ ++ (++) (++) (+) (−) −	− − − − − − − − −
5	Chloroform	++ ++ + (+) − − − −	++ ++ ++ ++ (++) (−) − −	(−) − − − − − − − −
6	Äther	+ (+) (−) (−) − − − −	+ (+) (+) (−) (−) − − −	− − − − − − − − −
7	Ohne Extraktion	++ ++ ++ ++ (++) + (+) (+)		

Versuch 2.

		Aktive Sera: Extrahiert mit dem Lösungsmittel	Eingetrocknet mit dem Lösungsmittel	Extrakt
1	70 % Äthylalkohol	+ − − − − − − −	++ (++) (+) (−) (−) − − −	− − − − − − − − −
2	Desgl.	++ + − − − − − −	++ ++ (++) + + (+) (−) (−)	+ − − − − − − −
3	Methylalkohol	− − − − − − − −	++ ++ + (+) (+) (−) (−) (−)	− − − − − − − − −
4	Benzin	++ ++ ++ (++) (+) (+) (−) (−)	++ ++ ++ (++) + + + (+)	+ (−) − − − − − −
5	Chloroform	++ ++ ++ (++) + (−) − −	++ ++ ++ (++) + + (+) −	+ (−) − − − − − −
6	Äther	++ ++ ++ (++) (+) − − −	++ ++ + (+) (−) (−) − −	− − − − − − − − −
7	Ohne Extraktion	++ ++ ++ ++ (++) (+) (−) −		
	Inaktive Sera			
1	70 % Äthylalkohol	(++) + + (+) (+) (−) − −	++ ++ ++ + (+) (−) (−) −	+ + (+) (+) (+) (−) − −
2	Desgl.	++ ++ (++) + (−) − − −	++ ++ ++ (++) + (−) (−) (−)	+ + (+) (−) − − − −
3	Methylalkohol	++ + (−) (−) − − − −	++ ++ ++ (++) + + (+) −	++ (+) (−) (−) − − − −
4	Benzin	++ ++ ++ ++ (++) + (−) −	++ ++ ++ ++ ++ (−) (−) (−)	(−) (−) (−) − − − − −
5	Chloroform	++ ++ ++ ++ (++) + (−) −	++ ++ ++ ++ + (+) (+) (−)	(+) (+) (−) − − − − −
6	Äther	++ ++ ++ (++) + (+) (−) −	++ ++ ++ + (+) (+) (−) −	(+) (−) (−) − − − − −
7	Ohne Extraktion	++ ++ ++ ++ ++ + (+) (−)		

Tabelle V (Fortsetzung).

Versuch 3.

		Aktive Sera		
		Extrahiert mit dem Lösungsmittel I	Eingetrocknet mit dem Lösungsmittel II	Extrahiert mit I/III
1	70 % Äthylalkohol . . .	(++) ++ ++ + (−) (−) (−) −	++ ++ ++ (++) + + (+) (−)	(++) (++) + (+) (−) (−) − −
2	Desgl.	++ (++) + (+) (+) (+) (−) −	++ ++ ++ (++) + (+) (+) (−)	(+) (++) (+) (−) (−) − − −
3	Methylalkohol	++ ++ + (+) (+) (−) − −	++ ++ ++ (++) + (+) (−) (−)	++ (++) (++) + (−) (−) − −
4	Benzin	++ ++ ++ (++) + + (+) (−)	++ ++ ++ (++) + + (+) (+)	− − − − − − − −
5	Chloroform	++ ++ ++ (++) + + (+) (+)	++ ++ ++ + + (+) (+) (−)	(++) − − − − − − −
6	Äther	++ ++ ++ ++ (++) + (+) (+)	++ ++ ++ (++) + (+) (+) (+)	(−) − − − − − − −
7	Ohne Extraktion . . .	++ ++ ++ ++ (++) (++) + (+)		

Die Alkohole schwächen also auch durch bloßes Versetzen, wie aus obiger Zusammenstellung ersichtlich ist, die Reaktionskörper der Sera; doch ist diese Wirkung immer bedeutend geringer als durch reguläre Extraktion. Der Einfluß der anderen Solventien ist noch viel schwächer und nicht ganz regelmäßig, so daß wir vorläufig davon absehen wollen.

Die Alkoholwirkung aber kann schon deshalb nicht durch bloßes Versetzen mit Alkohol entstehen, weil die Berührungszeit in den Extraktionsversuchen viel kürzer ist als bei den eben beschriebenen Kontrollversuchen. Es ist also die lösende Wirkung des Alkohols viel größer als die Differenz zwischen dem mit Lösungsmittel getrockneten und extrahierten Serum.

Versuche mit aus Sera gewonnenen Extrakten, die aus aktiven Seren extrahiert worden waren, ergaben keine Komplementablenkung. Aus inaktiven Seren konnten wir zweimal hemmende Extrakte erhalten. Die Extrakte sind also sehr labil und hängen sehr von ihrer Bereitungsart ab. Sogar solche Fälle, deren Wassermannsche Reaktion

Tabelle VI.

Methylalkohol.

Versuchs-Nr.	Aktives Serum		Inaktives Serum	
	ohne Extraktion	mit Extraktion	ohne Extraktion	mit Extraktion
1	++ ++ ++ (++) (++) + + (+)	– – – – – – – –	++ ++ ++ (++) (++) (++) + +	(++) (++) + + (+) (+) (–) (–)
2	++ ++ ++ ++ ++ + (+) (–)	+ (–) – – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) – – –	+ + (+) (–) – – – –
3			++ ++ ++ ++ (++) (–) – –	(+) (–) (–) – – – – –
4			++ ++ ++ ++ ++ ++ (++) (+)	++ (++) (+) (+) (–) – – –
5				(++) + + (+) (+) (–) – –
6		++ + (–) (–) (–) – – –		(++) (+) – – – – – –
7				++ ++ + (+) (+) (–) – –
8		– – – – – – – –		(–) – – – – – – –
9		– – – – – – – –		– – – – – – – –
10		– – – – – – – –		++ + (–) (–) – – – –

Tabelle VII.

70% Äthylalkohol.

Versuchs-Nr.	Aktives Serum		Inaktives Serum	
	ohne Extraktion	mit Extraktion	ohne Extraktion	mit Extraktion
1	++ ++ ++ (++) (++) + + (+)	– – – – – – – –	++ ++ ++ (++) (++) (++) + (+)	++ ++ (++) (++) + + (+) (–)
2	++ ++ ++ ++ ++ + (+) (–)	+ (+) – – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) – – –	+ (+) (–) – – – – –
3			++ ++ ++ ++ (++) (–) – –	+ + (–) – – – – –
4			++ ++ ++ ++ ++ ++ (++) (++)	++ (++) + (+) (–) (–) – –
5			++ ++ ++ ++ ++ ++ (++) (++)	(++) (+) (++) (–) (–) – – –
6	++ ++ ++ (++) (++) + (+) (+)	++ + (+) (+) (–) (–) (–) –	+ ++ ++ (++) (–) – – –	++ ++ (+) – – – – –
7			++ ++ ++ ++ (++) (++) + (+)	(++) ++ ++ + (–) (–) (–) –
8	++ ++ ++ (++) + (+) (–) (–)	+ (–) – – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) + (+) (+)	+ + (–) (–) – – – –
9	++ ++ ++ ++ ++ + – –	– – – – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) + (+) –	– – (–) – – – – –
10	++ ++ ++ (++) – – – –	+ – – – – – – –	++ ++ ++ ++ ++ ++ + (+)	(++) + + (+) (+) (–) – –

Tabelle VIII.
96% Äthylalkokol.

Versuchs-Nr.	Aktives Serum		Inaktives Serum	
	ohne Extraktion	mit Extraktion	ohne Extraktion	mit Extraktion
1	++ ++ ++ (++) (++) + + (+)	– – – – – – – –	++ ++ ++ (++) (++) (++) + +	++ (++) + + (+) (–) (–) (–)
2	++ ++ ++ ++ ++ + (+) (–)	(++) + (–) (–) – – – –	++ ++ ++ ++ (++) – – –	++ (++) (++) (++) – – – –
3			++ ++ ++ ++ (++) (–) (–) –	
4			++ ++ ++ ++ ++ ++ (++) (++)	++ ++ (++) + (+) (+) (–) –
5			++ ++ ++ ++ ++ ++ (++) (++)	++ (++) + + (+) (+) (–) –
6	++ ++ ++ (++) (++) + (+) (+)	++ + + (+) (+) – – –	+ ++ ++ (+) (–) – – –	++ ++ – – – – – –
7			++ ++ ++ ++ (++) (++) + (+)	++ (++) + (+) (+) (+) (–) –
8	++ ++ ++ (++) + (+) (–) (–)	++ – – – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) + (+) (+)	++ (++) + (–) – – – –
9	++ ++ ++ ++ ++ + – –	– – – (–) – – – –	++ ++ ++ ++ (++) + (+) –	– – (+) (+) – – – –
10	++ ++ ++ ++ (++) – – –	++ + – – – – – –	++ ++ ++ ++ ++ + (+) (–)	++ ++ (++) + (–) – – –

durch Alkohol stark geschwächt worden war, gaben oft unbrauchbare Extrakte.

Es sind hierfür folgende zwei Erklärungen möglich:

1. Die Reaktionskörper werden, wenn die extrahierte Substanz nicht vorhanden ist, viel stärker durch Alkohol geschädigt.

2. Man braucht zwei Arten von Substanzen zum Zustandekommen der Reaktion.

Wie dem auch sei, ob beide Substanzen gleichwertig bei der Wassermannschen Reaktion beteiligt sind oder die eine bloß ein schützender Faktor der anderen ist, die Versuche beweisen deutlich, daß der Rückstand der mit Alkohol extrahierten Sera keine Wassermannsche Reaktion mehr gibt. Andrerseits können wir keine Substanzen extrahieren, die als Reaktionskörper aufgefaßt werden können. Die Reaktion kommt eben durch das Zusammenwirken der alkohol-löslichen Lipoide und unlöslichen Eiweißkörper zustande.

Hieraus erklärt sich auch die Wirkung der Alkohole beim einfachen Ver-

setzen. Die Verbindung „Globulin und Lipoid" ist eben eine nicht vollkommen umkehrbare, wie es ja die meisten kolloidchemischen Reaktionen sind. Es tritt deshalb schon nach bloßem Versetzen mit den Extraktionsmitteln eine Schwächung der Reaktion ein. Eine nähere Erklärung erlauben unsere bisherigen Versuche noch nicht, wir können daraus nur so viel ersehen, daß die sogenannten „Reagine" komplexer Natur zu sein scheinen und es also wirklich nicht zweckmäßig ist, Fähigkeiten des Serums dadurch zu charakterisieren, daß man Substanzen als Träger dieser Eigenschaften willkürlich annimmt. Bei näherer Analyse ergibt sich dann oft ein ganzer Komplex verschiedener Substanzen, der bestimmte Bedingungen schafft; dies ist z. B. bei den Fermenten der Fall und ebenso auch bei einer Reihe serologischer Fragen.

Tabelle IX.

a) Hemmungsstärken.

Versuchs-Nr.	Ohne Extraktion		Methylalkohol		70%iger Äthylalkohol		96%iger Äthylalkohol	
	aktiv	inaktiv	aktiv	inaktiv	aktiv	inaktiv	aktiv	inaktiv
1	31	32	0	20	0	27	0	20
2	31	24	4	9	5	6	29	17
3	—	25	—	4	—	7	—	—
4	—	38	—	14	—	16	—	22
5	—	38	—	15	—	14	—	20
6	30	18	11	6	14	12	15	10
7	—	33	—	18	—	20	—	19
8	26	31	0	1	4	8	5	13
9	28	29	0	0	0	1	1	4
10	24	36	0	10	3	15	8	18

b) Differenzen der Hemmungsstärken.

Versuchs-Nr.	Methylalkohol			70%iger Äthylakohol			96%iger Äthylalkohol		
	aktiv	inaktiv	Diff.	aktiv	inaktiv	Diff.	aktiv	inaktiv	Diff.
1	31	12	19	31	—	16	31	12	9
2	27	15	12	26	—	8	22	7	15
3	—	21	—	—	18	—	—	—	—
4	—	24	—	—	22	—	—	16	—
5	—	23	—	—	24	—	—	18	—
6	19	12	7	16	6	10	15	8	7
7	—	15	—	—	13	—	—	14	−8
8	26	30	−4	22	23	−1	21	29	2
9	28	29	−1	28	28	0	27	25	2
10	24	26	−2	21	21	0	16	18	—
Mittelwerte:	26	20,7	5,1	24	18,3	5,5	22	14,7	4,5

Tabelle Xa.

Wirkung des Methylalkohols auf aktive und inaktive Sera.

Nr.	Aktive Sera		Inaktive Sera	
	mit Methylalkohol extrahiert	ohne Extraktion	mit Methylalkohol extrahiert	ohne Extraktion
44		++ ++ ++ ++ ++ (++) (–) –	(++) (–) (–) – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) (++) + (–)
49	(++) + (–) – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) + – –	(++) (+) (++) (–) – – – –	++ ++ ++ (++) (–) – – –
50	– – – – – – – –	++ ++ ++ ++ ++ (+) (–) –	++ ++ (+) – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) + (+) (–)
52	– – – – – – – –	++ ++ ++ ++ (–) – – –	++ (++) (+) (–) – – – –	++ ++ ++ ++ (++) – – –
54	– – – – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) + – –	++ ++ (++) (–) – – – –	++ ++ ++ ++ (++) (++) – –
60	– – – – – – – –	++ ++ ++ ++ (+) – – –	++ + – – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) (–) – –
92	– – – – – – – –	++ ++ ++ (++) (–) (–) – –	+ + (+) (–) – – – –	++ ++ ++ ++ (++) (–) – –
95	– – – – – – – –	++ ++ ++ ++ (+) (–) – –	(++) (++) ++ (–) – – – –	++ ++ ++ ++ + (–) – –
97	– – – – – – – –	++ ++ ++ ++ ++ (++) – –	(++) (–) (–) – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) + (–) –
111	+ (+) (–) (–) – – – –	++ ++ ++ ++ (++) (–) – –	++ (++) (++) (+) (–) – – –	++ ++ ++ (++) (–) – – –
112	+ + (+) – – – – –	++ ++ ++ ++ (++) (+) – –	++ (++) + (–) – – – –	++ ++ ++ ++ (–) – – –
141	(++) + (–) – – – – –	++ ++ ++ ++ + (–) – –	++ ++ + (+) (+) (–) – –	++ ++ ++ (++) (–) – – –

Vom Komplement z. B. wissen wir dies bereits; dasselbe scheint nun auch bei den luetischen „Reaginen" der Fall zu sein.

Die weiteren Versuche sollten den Mechanismus der Alkoholwirkung näher klären. Wir haben zu diesem Zwecke die verschiedenen Alkoholwirkungen verglichen, was aus den Tabellen VI, VII* und VIII zu ersehen ist. In Tabelle IX sind die Versuche in der Weise angeführt, daß die verschiedenen Hemmungsgrade in Zahlen ausgedrückt und addiert wurden[1]).

Besonders aus Tabelle IX ist es gut ersichtlich, daß die Wirkung der Alkohole von verschiedener Stärke ist. Wenn auch einzelne Versuche kleine Abweichungen ergeben, lassen sich die Ergebnisse durchschnittlich auf folgende Weise ordnen: Methylalkohol, 70%

[1]) Näheres siehe in meiner Arbeit: Berczeller und Heller, diese Zeitschr. 83.

Tabelle Xb.

Hemmungstärke und Differenzen der Hemmungstärken vor und nach Extraktion mit Methylalkohol.

Nr.	Aktive Sera		Inaktive Sera		Diff.		Diff.
	mit Methylalkohol extrah.	ohne Extraktion	mit Methylalkohol extrah.	ohne Extraktion	aktiv	inaktiv	aktiv und inaktiv
44	0	30	6	32	—	26	—
49	8	27	13	20	19	7	+12
50	0	28	12	30	28	18	+10
52	0	21	12	25	21	13	+ 8
54	0	27	15	28	27	13	+14
60	0	22	8	24	22	16	+ 6
92	0	21	9	25	21	16	+ 5
95	0	23	9	24	23	15	+12
97	0	29	6	28	29	22	+ 7
111	7	25	16	20	18	4	+14
112	8	26	13	21	18	8	+10
141	8	24	18	20	16	2	+12

Äthylalkohol, 96 $^0/_0$ Äthylalkohol, wobei Methylalkohol am wirksamsten ist. Die Tabellen beweisen auch, daß aktive Sera stärker beeinflußt werden als inaktive, was wir an einer großen Zahl W.R.-Sera nachweisen konnten. Die Resultate dieser Versuche sind in Tabelle X zusammengestellt.

Die restierende Wirksamkeit luetischer Sera wird durch Alkohole nach Inaktivierung viel weniger geschwächt als vorher. Es ist interessant, daß die Reaktion luetischer Sera, die durch Inaktivieren geschwächt wird, gegen Alkohole weniger empfindlich ist als die aktiver Sera. Wir können also sagen, daß diese Substanzen eine gleiche Empfindlichkeit gegen Methylalkohol besitzen wie gegen Erhitzen. Durch Erhitzen scheint aber die Reaktionsfähigkeit der Sera in dem Sinne verändert zu werden, daß eine labilere Verbindung zwischen Lipoid und Eiweiß in eine stabilere übergeht. Dadurch wird sowohl die Aktivität der W. R. wie die Löslichkeit in Methylalkohol verringert.

Ein zum Zustandekommen der W. R. ganz wesentlicher Bestandteil ist also in Alkohol, besonders gut in Methylalkohol löslich. Andererseits wissen wir durch die Untersuchungen von Berczeller und Heller[1]), daß aus menschlichen Sera

[1]) Berczeller und Heller, diese Zeitschr. 83.

mit Alkohol Antigene extrahiert werden können. Diese beiden Wirkungen (die Schwächung und Extraktgewinnung durch Alkohol) müssen aber verschieden voneinander sein, weil die Vorgänge auch durch spätere gegenseitige Ergänzung nicht mehr korrigiert werden können. Es sind also im menschlichen Serum alkohollösliche Lipoide vorhanden, die bei der W. R. als Antigene wirksam und solche, die zum Zustandekommen der Reaktion nötig sind.

Mit diesen Versuchen ist also bewiesen, daß nicht nur Antigen eine lipoide Substanz ist, sondern daß auch im luetischen „Amboceptor“ Lipoide eine sehr wichtige Rolle spielen.

Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel.

III. Mitteilung[1]).

Säure und Muskelglykogen.

Von

H. Elias und E. Schubert.

(Aus der I. med. Univ.-Klinik in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. C. v. Noorden[2])].)

(Eingegangen am 7. Juni 1918.)

Einleitung. Fragestellung.

Durch neuere Untersuchungen ist der Beweis dafür erbracht worden, daß allgemeine Säuerung des Organismus das Glykogen aus der Leber mobilisiert. Und zwar genügt die an der Grenze des Physiologischen und Pathologischen liegende Acidose des Hungerdiabetes bereits, um immerhin weitgehende Anomalien des Kohlenhydratstoffwechsels hervorzurufen. Doch auch da würden sich alle beschriebenen Erscheinungen lediglich durch Einwirkung der Säure auf die Leber allein befriedigend erklären lassen. Für eine Einwirkung der Säure auf den Kohlenhydratstoffwechsel des lebenden Muskels haben wir bisher keine Anhaltspunkte. Wir verfügen zwar über Breiversuche, die aber zum Studium des postmortalen Glykogenschwunds angestellt den physiologischen Bedingungen wenig entsprechen. In diesen konnte Risch[3]) durch Säuerung des Muskelbreies in einem Versuche keinen Einfluß auf den Glykogenabbau beobachten.

---

[1]) I. Mitteilung, diese Zeitschr. 48, 120, 1913; II. Mitteilung, diese Zeitschr. 52, 331, 1913.

[2]) Die hier niedergelegten Versuche waren bereits vor Kriegsbeginn vollendet (vgl. die vorläufige Mitteilung in den Mitteilungen der Gesellschaft f. inn. Med. u. Kinderheilk. 1913, S. 153, Sitzung vom 3. Juli 1913), können aber der Kriegsverhältnisse wegen erst jetzt und auch derzeit nicht in der beabsichtigten Vollständigkeit mitgeteilt werden.

[3]) Über den postmortalen Glykogenschwund in den Muskeln und seine Abhängigkeit von physiologischen Bedingungen. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 8, 210.

Und doch würde eine Erledigung dieser Frage durch eine Versuchsanordnung, die den natürlichen Verhältnissen möglichst entspricht, von verschiedenen Gesichtspunkten aus von Interesse sein. Gerade der Muskel ist ja nach der Acetonkörper bildenden Leber der energischeste Säurebildner im Organismus überhaupt. Durch angeregte Funktion bildet er Säure und kann — nach neueren Untersuchungen über die Nervenerregbarkeit[1]) — durch Säure mittelbar zur Funktion angeregt werden. Wenn also ein Einfluß der Säuerung auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels nachzuweisen wäre, so würde dieser Einfluß für den physiologischen Ablauf der Muskelfunktion voraussichtlich von Bedeutung sein müssen. Die Möglichkeit einer Säurewirkung auf das Muskelglykogen konnte jedenfalls ab initio nicht abgelehnt werden, denn die Säure ist wohl als ein recht allgemeines Zellgift aufzufassen, dessen Schwellenwert aber natürlich für verschiedene Zellen verschieden hoch liegen kann.

Über diese Frage mußten Durchblutungsversuche Auskunft geben können, soweit es sich um saure Produkte handelt, die von außen an die Muskelzelle herantreten. Wie weit Säuren, die in der Muskelzelle selbst entstehen, am Ort ihrer Entstehung, also intracellulär, den Glykogenbestand des Muskels beeinflussen, war auf diesem Wege nicht zu beantworten.

Methodik.

Beim Warmblüter haben alle Durchblutungsversuche an überlebenden Organen, die auf den Kohlenhydratstoffwechsel bezügliche Fragen lösen sollen, mit der Schwierigkeit der genügenden Arterialisation zu kämpfen. Von älteren Autoren, denen es gelungen ist, im Durchblutungsversuch Glykogen in der Warmblüterleber anzuhäufen, wären Luchsinger[2]) (1875!) und Grube[3]) zu nennen, während Freund und Popper[4]) und

[1]) H. Elias, Säure als Ursache für Nervenübererregbarkeit, ein Beitrag zur Lehre von der Acidose. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 7, 1, 1918.

[2]) Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Inaug.-Diss. Zürich 1875. Zitiert nach Grube.

[3]) Über die Verteilung des Glykogens in der Leber. Arch. f. d. ges. Physiol. 107, 483. Weitere Untersuchungen über Glykogenbildung in der überlebenden künstlich durchströmten Leber. Arch. f. d. ges. Physiol. 107, 490, 1905.

[4]) Leberglykogenbildung bei intravenöser Zuckerinjektion. Diese Zeitschr. 41, 56, 1912.

schon früher Doyon und Morel[1]) durch Einleitung von Zuckerlösungen in die Venen und Aufrechterhaltung des Körperkreislaufs eine Glykogenstapelung in der Leber erzielt haben. Auf Grund „einer neuen Methode zur künstlichen Durchströmung der Leber“ hat im Jahre 1909 J. de Meyer[2]) aus dem Solvay-Institut über ähnliche Erfolge berichtet. In jüngster Zeit ist es Barrenscheen[3]) gelungen, mit dem im Hofmeisterschen Institut verwendeten Mandel-Freiseschen Apparat Glykogen in der durchbluteten Leber anzuhäufen.

Von Autoren, die mit Hilfe von Durchblutungsapparaten Muskeldurchblutungen durchgeführt haben, seien nur R. A. Hatcher und G. G. L. Wolf[4]) und H. Elias[5]) genannt. —

Von den Fehlern, bedingt durch ungenügende Arterialisation und nicht-physiologische Durchspülung, machten wir uns auf einfache Art dadurch frei, daß auch wir den ganzen Körperkreislauf erhielten und in die das betreffende Gebiet speisende Arterie durch einen Seitenast die auf ihre Wirkung zu prüfende Flüssigkeit einlaufen ließen. Dadurch dient das Herz des Tieres als Pumpwerk und seine Lunge als Arterialisator — durchaus physiologische Bedingungen. G. Wetzel[6]) hat wohl aus ähnlichen Überlegungen an Kaninchen und Hunden nach Unterbindung der großen Gefäße am Aortenbogen, nach Ausschaltung der vorderen Extremitäten und der Bauchorgane eine Durchblutung der hinteren Extremitäten bei Bestehenlassen des kleinen Kreislaufes, versucht, um die durch Muskeltätigkeit auftretenden Veränderungen in der Blutmischung zu studieren.

---

[1]) Action de quelques corps ternaires sur le glycogène du foie. Compt. rend. Soc. Biol. **56**, 190, 1904.

[2]) Nouvelle méthode de circulation artificielle à travers le foie, appliquée à l'étude de la glycogénie hépatique. Arch. intern. de Physiol. **8**, Heft 2, S. 204, 1909. Zit. nach Centralbl. f. Physiol. **23**, 891, 1909. Über Veränderungen des Blutes durch Muskeltätigkeit, ein Beitrag zu Studien an überlebenden Organen.

[3]) Über Glykogen- und Zuckerbildung in der isolierten Warmblüterleber. Diese Zeitschr. 58, 277, 1914.

[4]) The formation of Glykogen in muscle. Journ. of Biolog. Chem. **3**, 25.

[5]) Über die Kohlensäurebildung im überlebenden blutdurchströmten Muskel. Diese Zeitschr. 55, 153, 1913; daselbst ältere Literatur.

[6]) Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 505, 1900.

Eine Untersuchung des ein- und ausfließenden Blutes läßt sich bei unserer Versuchsanordnung nur durch Stichproben vornehmen, und ebenso sind Durchspülungen mit konzentrierten Giftlösungen, die dem Leben des Versuchstieres ein zu frühes Ende bereiten würden, hier unmöglich. Doch für Lösung von Fragen, die sich durch Analyse des durchströmten Organes erledigen lassen, erscheint die verwendete Methodik sonst sehr bequem und praktisch. Für die Durchblutung des Muskels adaptiert, gestaltet sie sich im Einzelnen folgendermaßen.

Die für den Einlauf bestimmte Flüssigkeit befindet sich in hohen, schmalen, graduierten Zylindern, die in einem Topf auf Körpertemperatur erwärmt werden. Beide Zylinder stehen durch das erste kurze Glasrohr im Gummistöpsel und in der Fortsetzung durch ein gemeinsames T-Stück mit einer Druckflasche in Verbindung. Setzt man also durch ein Gebläse diese Druckflasche in Aktion, so wird die Versuchsflüssigkeit aus beiden Meßzylindern durch das zweite bis an den Boden reichende Glasrohr in die Gefäßkanülen gedrückt. Die beabsichtigte intraarterielle Infusion macht einen hohen Infusionsdruck nötig, der an einem der Druckflasche angefügten Manometer abgelesen werden kann. Die einströmende Flüssigkeitsmenge wird an der Graduierung der Meßzylinder abgelesen. Um das systolische Einschießen des Blutes in das Infusionssystem zu verhindern, sind den Kanülen Rückschlagventile vorgeschaltet, da es sonst leicht zur Thrombosierung der feinen paraffinierten Kanülen kommen kann[1]).

An dem inzwischen mit Urethan, ev. auch Morphium narkotisierten und dann aufgebundenen Hund von ca. 15 bis 25 kg wird fast ohne Blutverlust durch je einen Schnitt lateral vom M. rectus und Abschieben der betreffenden Muskeln transperitoneal beiderseits die A. femoralis mit der A. epigastrica inferior freigelegt.

In den hier anzuführenden Versuchen wurde die Kanüle beiderseits in die A. epigastrica inferior eingebunden, so daß die einströmende Flüssigkeit, mit dem arteriellen Blut sich mischend, zunächst in die A. iliaca externa und dann in die

[1]) Siehe Abbildung 1 in Elias, Säure als Ursache für Nervenübererregbarkeit. l. c.

A. femoralis einfloß. Auf diese Weise wurden in das eine Bein Milchsäure, in das andere Bein osmotisch ungefähr gleichgestellte NaCl-Lösung eingespritzt.

Der Glykogengehalt gleicher, von der A. femoralis versorgter Muskelpartien von rechts und links (Adduktoren und M. triceps surae) wurde verglichen, und zwar wurden die identischen Muskeln meistens beide nach dem Versuch entnommen, um auch das Kontrollbein allen den Glykogengehalt des Muskels herabsetzenden Schädigungen des Versuchs, wie Abkühlung, ungewohnte Lage, ev. Gesamtsäuerung auszusetzen. Um aber das Maß dieser Schädigungen kennen zu lernen, wurde in manchen Versuchen daneben auch der Glykogengehalt gleicher Muskeln vor und nach der Säuredurchspülung verglichen.

Das Glykogen wurde nach Pflüger dargestellt, wobei sorgfältig darauf geachtet wurde, daß die entsprechenden, nach dem Versuch entnommenen Muskeln von rechts und links gleichzeitig in die Kalilauge gebracht wurden. Dann wurde das Glykogen verzuckert und nach Maquenne-Citron titriert.

Versuche.

Um Differenzen im Glykogengehalt zwischen rechts und links richtig beurteilen zu können, schien es notwendig, die Unterschiede zwischen rechts und links im Normaltier zu kennen, wie sie die Pflügersche Methode in der Hand desselben Experimentators anzeigen würde. Die alten Werte von Külz und seiner Schule [A. Cramer[1]], die Pflüger[2]) anführt, lassen sich da nicht zum Vergleich heranziehen, da sie erstens nach der alten Brückeschen Methode und zweitens z. T. an kleinen Muskeln erhalten wurden. Die aus diesen Versuchen von Pflüger berechneten hohen Differenzen zwischen rechts und links, beim Kaninchen bis 50% (S. 177), beim Hund bis 30% (S. 178), dürften wohl eher auf diese beiden Fehler als auf eine tatsächlich so gewaltige Diskrepanz zwischen rechter und linker Seite zurückzuführen sein. Während A. Cramer[1]) trotz dieser Unterschiede den Glykogengehalt symmetrischer Muskeln für an-

[1]) Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Zeitschr. f. Biol. 24, 67—104.

[2]) Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. Bonn, Verlag Hager, 1905.

nähernd gleich annimmt, beobachtet F. Maignon[1]) sehr bemerkenswerte Differenzen im Glykogenbestand homologer Muskelpartien und zwar bis 36%, im Glykogengehalt verschiedener Partien desselben Muskels bis 31% (Methode Fränkel und kleine Muskelmengen!). Aus den 3 Versuchen von Hatcher und Wolf lassen sich als höchste Differenz zwischen rechts und links 33%, als Mittelwert 2% berechnen.

Es seien zunächst die Kontrollversuche angeführt.

Tabelle I.
Kontrollbestimmungen.

Versuch Nr.	Muskel	Rechtes Bein: Gewicht des verarbeiteten Muskels g	Rechtes Bein: Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels %	Linkes Bein: Gewicht des verarbeiteten Muskels g	Linkes Bein: Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels %	Differenz des Glykogengehaltes zwischen rechts und links (berechnet auf den Glykogengehalt links) %	Bemerkungen
1 A	Adduktoren	177,0	0,585	188,5	0,502	+16	Keine Narkose.
B	Gastrocnemius	45,5	0,456	44,0	0,460	− 0,9	
2 A	Adduktoren	107,5	0,365	105,7	0,374	− 2,4	Urethannarkose.
B	Gastrocnemius	29,0	0,325	28,7	0,345	− 5,8	
3 A	Adduktoren	145,2	0,114	133,6	0,108	+ 5,5	Urethannarkose.
B	Gastrocnemius	42,0	0,116	38,0	0,114	+ 1,8	
					Im Mittel	+ 2,3	

Es ergibt sich also tatsächlich im Durchschnitt eine recht annehmbar geringe Differenz zwischen rechts und links von 2,3%, und wenn wir von Versuch 1 absehen, der sichtlich aus irgendeinem Grunde aus der Reihe fällt, so beträgt die höchste Differenz statt 16% nur 5,8%, und der Durchschnitt statt 2,3% nur 0,36%[2]).

Ferner wurde der Einfluß der Natriumchloriddurchströmung auf den Muskel, wie sie in den Hauptversuchen auf der Kontrollseite durch intraarterielle Kochsalzinfusion in die Arteria epigastrica inferior durchgeführt wurde, durch zwei besondere Versuche festgestellt. (Tabelle II.)

[1]) Étude sur la répartition du glykogène musculaire. Journ. de Physiol. **10**, 203.

[2]) Für die einzelnen Abschnitte der Hundeleber wird der Unterschied im Glykogengehalt sehr verschieden angegeben; so beträgt er z. B. nach K. Grube 2,6%, nach Macleod und Pearce (Americ. Journ. of Physiol. 27, 341) 6 bis 15,5% (Dog. I., S. 348).

Tabelle II.

Kochsalzversuch.

Versuchsbein: rechts. Kontrollbein: links.

Versuch Nr.	Datum	Körpergewicht g	Versuchsdauer	In das rechte Bein infundierte NaCl-Lösung: Konzentration %	In das rechte Bein infundierte NaCl-Lösung: Gesamtmenge ccm	In das rechte Bein infundierte NaCl-Lösung: pro Minute ccm	Gastrocnemius: Seite des verarbeiteten Muskels	Gastrocnemius: Gewicht des verarbeiteten Muskels g	Gastrocnemius: Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels %	Gastrocnemius: Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links für den ganzen Versuch %	Gastrocnemius: Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links pro Stunde %	Adduktoren: Seite des verarbeiteten Muskels	Adduktoren: Gewicht des verarbeiteten Muskels g	Adduktoren: Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels %	Adduktoren: Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links für den ganzen Versuch %	Adduktoren: Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links pro Stunde %
1	1913 23. XI.	19200	4h 00′	1,8	1240	5	rechts (NaCl) links	80,0 77,0	0,697 0,719	− 3,0	− 0,75	rechts (NaCl) links	252,0 226,0	0,666 0,639	+ 4,2	+ 1,10
2	1914 30. 1	18700	2h 45′	1,8	825	5	rechts (NaCl) links	62,0 72,5	0,880 1,058	− 16,8	− 6,00	rechts (NaCl) links	315,5 327,5	1,058 1,095	− 3,4	− 1,20
										Im Mittel:	**− 3,37**				**Im Mittel:**	**− 0,05**

Die Differenzen im Glykogengehalt zwischen NaCl-durchströmten und normal-durchströmten Muskel fallen so ziemlich alle innerhalb der früher festgestellten Fehlergrenzen. Trotzdem wurde die Kochsalzkontrolle beibehalten, weil dadurch bis zu einem gewissen Grad eine bessere Diurese und damit auch eine bessere Wegschaffung der Säure durch die Niere garantiert erscheint.

Besonderer Wert war darauf zu legen, die Versuche auf möglichst lange Zeit auszudehnen. Denn es war auch zu bedenken, wie weit sich die Vorgänge im Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels träger abspielen als in dem der Leber[1]. Für einen relativ verzögerten Glykogenansatz finden sich in der Literatur Anhaltspunkte: So zeigt Kurve 1 in der Arbeit von W. Prausnitz[2] nach Rohrzuckerfütterung in der Leber einen früheren und steileren Anstieg des Glykogengehaltes als in den Muskeln, und Hergenhahn[3] sagt: Das Leberglykogen zeigt bald nach der Zufuhr des Rohrzuckers eine starke Zunahme; bei dem Muskelglykogen beginnt eine bedeutende Vermehrung erst nach 12 bis 16 Stunden. Ebenso würde für die Verlangsamung im Glykogenansatz die Tatsache sprechen, daß es uns trotz 3- bis 4stündiger intraarterieller Zuckerinfusion bei gleicher Versuchsanordnung nicht gelang, regelmäßig Glykogen im infundierten Muskel anzuhäufen. Darum wurde auch diese Versuchsreihe bisher nicht weiter fortgesetzt. Während die oben zitierten Autoren in der mit Zucker durchbluteten Warmblüterleber regelmäßig große Glykogenanhäufungen erzielen konnten, hat uns im Muskel von 4 Versuchen nur einer eine Glykogenstapelung von ca. 20% ergeben[4]. Es seien die Versuche tabellarisch hier angeführt (Tabelle VI). —

Die einzuführenden Milchsäuremengen wurden recht hoch gewählt. Eine weitere Steigerung des Milchsäurezuflusses erwies sich als ungeeignet, da die Tiere dabei an der Allgemeinsäuerung

[1]) Vgl. auch F. de Philippi, Zeitschr. f. Biol. 49, 511, 50, 38.

[2]) W. Prausnitz, Über den zeitlichen Verlauf der Ablagerung und des Schwindens des Glykogens. Zeitschr. f. Biol. 26, 402, 1890.

[3]) Hergenhahn, Über den zeitlichen Verlauf der Bildung resp. Anhäufung des Glykogens in der Leber und den willkürlichen Muskeln. Zeitschr. f. Biol. 27, 225.

[4]) Hatcher und Wolf (l. e.) hingegen konnten nach Zusatz von Dextrose zum durchspülenden Blut in 3 Versuchen nach 2 Stunden zweimal eine Zunahme des Muskelglykogens (um 9,8% und um 22,8%) nachweisen.

Tabelle III.

Versuch 5 vom 14. VI. 1913.
Hund von 14,7 kg.

Narkose: 2h 10'. 120 ccm Urethan.
2h 40'. 70 „ „
3h 00'. 5 „ Morphin.
3h 18'. 5 „ „

Rechts: 1,8%ige NaCl-Infusion.
Links; 3%ige Milchsäure.
Beginn der Operation 2h 30'.

Zeit	Infundierte Lösung				Bemerkungen
	Links (3% Milchsäure		Rechts (1,8% NaCl)		
	in den einzelnen Zeitabschnitten ccm	Gesamtmenge ccm	in den einzelnen Zeitabschnitten ccm	Gesamtmenge ccm	
3h 50'	Beginn	—	—	—	
3h 53'	—	—	Beginn	—	
4h 01'	45	45	40	40	
4h 06'	20	65	10	50	
4h 12'	30	95	20	70	
4h 20'	20	115	25	95	
4h 30'	20	135	20	115	
4h 33'	15	150	20	135	
4h 41'	15	165	5	140	
4h 49'	50	215	55	195	
4h 55'	20	235	15	210	
5h 02'	20	255	25	235	
5h 10'	40	295	50	285	
5h 19'	40	335	30	315	
5h 26'	15	350	20	335	
5h 33'	20	370	10	345	
5h 40'	20	390	30	375	
5h 51'	25	415	20	395	Abgebrochen.

rasch zugrunde gingen[1]), so daß die verwendeten Milchsäuremengen an der Grenze des eben noch Möglichen stehen. Übrigens stellt ein langsameres Einfließen der Milchsäure auch bessere Resultate für diese Fragestellung in Aussicht, da ja zu erwarten war, daß so Blut, Leber und Niere besser mit dem Überschuß von Milchsäure fertig werden und geringere Mengen von Milchsäure in das Kontrollbein gelangen lassen würden. Ganz grob auf das in das Bein einschießende Blutvolumen berechnet, stimmt der Zuwachs an Milchsäurekonzentration der Größen-

[1]) Vgl. Elias, Säure als Ursache für Nervenübererregbarkeit. S. 31.

Tabelle IV.

Versuch 6 vom 7. X. 1913.
Hund von 18,2 kg.

Narkose: 3h 20'. 150 ccm Urethan 10%.
4h 00'. 130 „ „ 10%.
Rechts: 1,8%ige NaCl-Infusion.
Links: 3%ige Milchsäure.
Beginn der Operation 4h 30'.

Zeit	Infundierte Lösung				Bemerkungen
	Links (Milchsäure)		Rechts (NaCl)		
	in den einzelnen Zeitabschnitten ccm	Gesamtmenge ccm	in den einzelnen Zeitabschnitten ccm	Gesamtmenge ccm	
5h 17'	—	—	Beginn	—	
5h 22'	Beginn	—	—	—	
5h 27'	45	45	30	30	
5h 34'	20	65	15	45	
5h 39'	15	80	10	55	Atmung etwas vertieft.
5h 45'	10	90	25	80	
5h 50'	25	115	15	95	
5h 56'	20	135	15	110	
6h 02'	25	160	35	145	
6h 08'	10	170	35	180	
6h 14'	15	185	20	200	Atmung tief und frequent.
6h 24'	50	235	60	260	
6h 29'	20	255	15	275	Blutverlust aus dem rechten Unterschenkel.
6h 35'	20	275	40	315	
6h 41'	25	300	35	350	Atmung ruhiger.
6h 47'	40	340	15	365	
6h 53'	25	365	40	405	
7h 01'	35	400	—	—	Abgebrochen.

ordnung nach mit den höchsten unter physiologischen und pathologischen Bedingungen im Blute nachgewiesenen Werten überein.

Zum Beispiel floß in Versuch VI bei einem 22 700 g schweren Hund im Durchschnitt 117 mg Milchsäure pro Minute ein. Wenn wir nun nach der Arbeit von Tschnewsky[1]) aus den 7 Versuchen an Hunden von mittlerem Körpergewicht die durch die A. femoralis in der Mitte des Oberschenkels in der Minute fließende Blutmenge auf das Gesamtkörpergewicht berechnen, so erhalten wir einen Wert, der 2,74‰ des Gesamtgewichtes beträgt. Wenn wir noch berücksichtigen, daß einige wichtige Äste der A. femoralis schon zentralwärts von dieser Stelle abgegangen sind, so

[1]) Über Druck, Geschwindigkeit und Widerstand in der Strombahn der Arteria carotis und cruralis sowie in der Schilddrüse und im M. gracilis des Hundes. Arch. f. d. ges. Physiol. 97, 262, 1903.

können wir für die durch die Schenkelbeuge strömende Blutmenge ca. 4 $^{0}/_{00}$ des Körpergewichtes annehmen, das wäre für Versuch VI 90,8 ccm Blut in der Minute, die durch die einströmenden 117 mg Milchsäure auf den Gehalt von 1,3 $^{0}/_{00}$ gebracht werden, wenn wir von der Volumzunahme durch das Lösungsmittel absehen wollen. Wenn wir nun die Milchsäurewerte im Normalblut, [nach H. Friest[1]) Tab. I bei 0,1 bis 0,3 $^{0}/_{00}$] und im Blute tetanisierter Tiere nach [Spiro[2]) über 5 $^{0}/_{00}$] damit vergleichen, so finden wir zwischen diesen und den durch grobe Schätzung für unsere Versuche erhaltenen Werten der Größenordnung nach eine genügende Übereinstimmung. Von den Säureversuchen seien zwei ausführlich (Tabelle III und IV), die übrigen nur in einer Übersichtstabelle angeführt (Tabelle V).

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich im Mittel für den mit Milchsäure durchströmten Muskel eine Abnahme von Glykogen von nur 4,6 $^{0}/_{0}$ pro Stunde gegenüber dem mit NaCl-Lösung durchströmten Muskel, und zwar zeigen von 8 Versuchen, wenn wir Kontrolle 1 A [Tabelle I] berücksichtigen, 7, ohne diesen Kontrollversuch 5 Versuche nicht größere Differenzen als die Kontrollversuche. 3 Versuche zeigen also im gesäuerten Bein eine über die höchste brauchbare Differenz von 6,1 in den Kontrollwerten zum Teil nur sehr wenig hinausgehende Abnahme an Glykogen. Wie weit die bei diesen Versuchen unerläßliche Narkose auf diese Resultate von Einfluß war, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls können diese Werte um so weniger einen beweisenden Ausschlag bedeuten, als ja während der Entnahme und der Zerkleinerung des Materials ein stärkerer Glykogenschwund im früher mit Säure durchspülten Muskel angenommen werden konnte.

Wenn man aber trotzdem eine minimale, nicht bewiesene Glykogenabnahme in der Muskulatur durch Säure annimmt, indem man sich auf die größeren Differenzen im Glykogengehalt des Muskels stützt, die man erhält, wenn man das Muskelglykogen vor und nach dem Versuch bestimmt (im Mittel eine Abnahme von 10,4 $^{0}/_{0}$, Tabelle V, Stab 9 bis 14), so ist doch jedenfalls das Muskelglykogen im lebenden Organismus viel säurefester als das Leberglykogen, eine Tatsache, deren

[1]) Über das Vorkommen von Milchsäure im menschlichen Blut, diese Zeitschr. 35, 379, 1911. Vgl. auch Araki, Über die chemischen Änderungen des Lebensprozesses infolge von Sauerstoffmangel. IV. Mittlg. Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, 422, 1894 und 15, 335.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1, 117.

Tabelle

Milchsäure-

Versuchsbein: links, 3%ige Milchsäure intraarteriell infundiert.

Versuch	Datum	Körpergewicht	Versuchsdauer	Infundierte Milchsäurelösung in ccm		Infundierte Milchsäure in g		Gastro rechts vor dem Versuch entnommen	
				Gesamtmenge	pro Minute	Gesamtmenge	pro Minute	Gewicht des verarbeiteten Muskels	Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels
		g		ccm	ccm	g	g	g	%
	1912								
1	6. XI.	10500	1h 3′	175	2,8	5,25	0,084	—	—
2	28. XII.	13500	0h 57′	356	6,2	10,68	0,186	—	—
	1913								
3	8. I.	18500	1h 57′	306	2,6	9,18	0,078	—	—
4	11. VI.	16800	1h 33′	410	4,4	12,30	0,132	22,3	1,010
5	14. VI.	14700	2h 00′	415	3,5	12,45	0,105	19,4	0,684
6	25. VI.	22700	1h 24′	325	3,9	9,75	0,117	32,0	0,922
7	7. X.	18200	2h 16′	400	2,9	12,00	0,088	55,0	1,130
8	28. X.	16000	1h 56′	460	3,96	13,80	0,119	—	—
9	18. XI.	20580	1h 21′	595	7,3	17,85	0,219	—	—

Tabelle

Zucker-

Versuchsbein: links, Zuckerlösung intraarteriell infundiert.

Versuch Nr.	Datum	Körpergewicht	Versuchsdauer	Infundierte Lösungen in ccm: rechts (NaCl)		Infundierte Lösungen in ccm: links (Zucker)			Infundierter Zucker in g		Gastro- rechts (NaCl)	
				Konzentration	Gesamtmenge	Konzentration	Gesamtmenge	pro Minute	Gesamtmenge	pro Minute	Gewicht des verarbeiteten Muskels	Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels
		g		%	ccm	%	ccm	ccm	g	g	g	%
	1913											
1	2. XI.	25200	2h 40′	1,8	845	4,40	925	5,8	40,6	0,254	80,0	0,510
2	14. XI.	39000	4h 00′	0	0	4,90	1925	8,0	94,1	0,392	151,0	0,927
3	17. XI.	19000	4h 5′	0	0	4,25	1240	5,0	52,6	0,215	82,5	0,691
	1914											
4	5. 1.	21700	2h 43′	0,9	880	4,49	895	5,5	40,2	0,247	83,0	0,441

V.

Versuche.

Kontrollbein: rechts, 1,8$^0/_0$ige Kochsalzlösung intraarteriell infundiert.

cnemius links nach dem Versuch entnommen: Gewicht des verarbeiteten Muskels g	cnemius links nach dem Versuch entnommen: Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels %	Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links: für den ganzen Versuch %	Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links: pro Stunde %	Adduktoren (beiderseits nach dem Versuch entnommen) rechts (NaCl): Gewicht des verarbeiteten Muskels g	Adduktoren rechts (NaCl): Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels %	Adduktoren links (Säure): Gewicht des verarbeiteten Muskels g	Adduktoren links (Säure): Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels %	Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links: für den ganzen Versuch %	Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links: pro Stunde %
—	—	—	—	134,1	1,230	126,8	1,25	+ 1,6	− 1,5
—	—	—	—	204,0	0,520	231,0	0,47	− 9,6	− 10,2
—	—	—	—	161,0	0,740	117,0	0,69	− 6,8	− 3,5
32,2	0,783	− 23	− 15	—	—	—	—	—	—
41,0	0,493	− 28	− 14	162,0	0,850	122,0	0,83	− 2,3	− 1,15
36,0	0,830	− 9	− 6,4	152,0	1,000	179,0	0,76	− 24,0	− 17,1
63,0	0,982	− 13	− 5,7	148,0	0,784	153,5	0,75	− 4,4	− 1,9
—	—	—	—	38,0	0,435	43,5	0,46	+ 5,7	+ 2,9
—	—	—	—	104,0	0,540	113,0	0,51	− 5,5	− 4,1

Im Mittel: − 10,3 **Im Mittel: 4,6**

VI.

Versuche.

Kontrollbein: rechts, Kochsalzlösung oder keine Infusion.

cnemius links (Zucker): Gewicht des verarbeiteten Muskels g	cnemius links (Zucker): Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels %	Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links: für den ganzen Versuch %	Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links: pro Stunde %	Adductoren rechts (NaCl): Gewicht des verarbeiteten Muskels g	Adductoren rechts (NaCl): Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels %	Adductoren links (Zucker): Gewicht des verarbeiteten Muskels g	Adductoren links (Zucker): Glykogengehalt des verarbeiteten Muskels %	Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links: für den ganzen Versuch %	Differenz im Glykogengehalt zwischen rechts und links: pro Stunde %	Bemerkungen
77	0,571	+ 12,0	+ 4,5	280	0,46	278	0,562	+ 22	+ 8,4	
167	0,999	+ 7,7	+ 1,9	495	1,10	480	1,020	− 7,3	− 1,8	Im Harn 43 g Zucker.
79	0,716	+ 3,6	+ 0,87	228	0,65	213	0,612	− 5,8	− 1,4	Im Harn 24 g Zucker.
85	0,405	− 8,1	− 2,94	276	0,57	292	0,569	0	0	

Im Mittel: + 1,1 **Im Mittel: + 1,3**

Zweckmäßigkeit leicht einleuchtet. Zweckmäßig könnte es erscheinen, wenn bei intensiver Muskelarbeit das gesäuerte Blut zu der von Külz[1]) bereits im Jahre 1881 festgestellten Mobilisierung des Glykogens aus der Leber beiträgt und auf diese Weise das durch die Arbeit an Zucker verarmte Blut [Chauveau und Kaufmann[2])] wieder auf einen normalen Blutzuckergehalt bringt, ev. den Muskel mittelbar durch Steigerung der Nervenerregbarkeit zu einer besseren Funktion befähigt[3]). Weniger zweckmäßig wäre aber bei gesteigerter Muskeltätigkeit, analog den Vorgängen in der Leber, die eilige Mobilisierung der Glykogendepots aus der Muskelzelle, die ja nach allem, was wir wissen, auf Kosten dieser Energieschätze ihre Arbeit leistet.

So ist eben auch die Muskelarbeit, bei der das Muskelglykogen innerhalb der Zelle verbraucht wird, die einzig verläßliche Methode, um die Muskeln eines Tieres glykogenarm zu machen, während der mit Acidose einhergehende Hungerzustand im allgemeinen[4]), wie schon seit G. Aldehoff[5]) bekannt ist, zwar das Leberglykogen fast zum Verschwinden bringt, das Muskelglykogen aber kaum zu vermindern vermag.

Die Frage, wie weit bei anderen pathologischen, zur Acidosis führenden Zuständen, z. B. bei Coma diabeticum, analoge Verhältnisse in der Glykogenmobilisierung aus Leber und Muskel zu konstatieren sind, sei hier ohne eigens dazu angestellte Versuche nicht erörtert. Jedenfalls aber hat der Satz, „daß der lebende Organismus das Muskelglykogen im allgemeinen beharrlicher festhält als das Leberglykogen“, [O. v. Fürth[6])],

---

1) Über den Einfluß angestrengter Körperbewegung auf den Glykogengehalt der Leber. Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 41.

2) Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. **103**, 974, 1057, 1153.

3) Vgl. Elias, Säure als Ursache für Nervenübererregbarkeit. l. c.

4) Neuerdings fand Hawk an einem Hund, der 117 Tage gehungert hatte, auch die Muskeln glykogenfrei. Journ. of the American Chem. Soc. **34**, 826, 1912. Zit. nach Malys Jahresberichte **42**, 369, 1912.

5) Über den Einfluß der Karenz auf den Glykogenbestand von Muskel und Leber. Zeitschr. f. Biol. **25**, 137 bis 162, 1889. — Ferner Prausnitz, Über den zeitlichen Verlauf der Ablagerung und des Schwindens des Glykogens. Zeitschr. f. Biol. **26**, 377 bis 413. — Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. **75**, 224; **76**, 1 bis 20; **77**, 425 bis 482.

6) Probleme d. physiol. u. pathol. Chem. **2**, 221.

für die glykogenmobilisierende Wirkung der Säure seine volle Gültigkeit.

Zusammenfassung.

1. Der Glykogengehalt der Beinmuskeln des Hundes differiert bei Anwendung der Pflügerschen Methode zwischen links und rechts um ca. 2,3 % im Mittel (Maximaldifferenz für den einzelnen Versuch 16 % resp. 5,8 % gegen 39 % der älteren Autoren).

2. Intraarterielle mehrstündige Milchsäureinfusion vermag den Glykogengehalt des Muskels nicht in nachweisbarem Ausmaß zu verringern. Das Muskelglykogen erscheint wie vielen physiologischen, glykogenmobilisierenden Reizen gegenüber, auch gegen die Säure, die von außen an die Zelle herantritt, resistenter als das Leberglykogen.

Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Kriegskost auf den Stoffwechsel.

Von

N. Zuntz und A. Loewy.

(Aus dem Tierphysiologischen Institut der Kgl. Landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin.)

(Eingegangen am 29. Juni 1918.)

In Nr. 30 (1916) der Berliner Klinischen Wochenschrift (Verhandl. der Physiolog. Gesellschaft zu Berlin) haben wir über den Einfluß der Kriegskost auf unseren Stoffwechsel berichtet. Wir konnten damals nachweisen, daß die nicht unerhebliche Abnahme unseres Körpergewichts, die bis zu diesem Termin eingetreten war, mit einer verhältnismäßig noch erheblicheren Senkung des Erhaltungsumsatzes einherging. Vor dem Kriege standen uns Beobachtungen seit dem Jahre 1888 zu Gebote. Innerhalb dieser Zeit bewegte sich der Sauerstoffverbrauch bei Loewy zwischen 186,0 ccm und 228,7 ccm pro Minute; der daraus mit Hilfe des respiratorischen Quotienten berechnete Calorienumsatz zwischen 14,56 und 18,45 cal pro kg und Minute, unter Anwendung der Meehschen Konstante 12,5 berechnen sich auf 1 qm Oberfläche und 24 Stunden: zwischen 665,6 und 804,9 Cal. Diese Zeit umfaßt die Spanne vom 26. bis zum 52. Lebensjahr. Innerhalb dieser Zeit war keine vom Alter abhängige Änderung des Umsatzes nachweisbar, denn der Calorienumsatz betrug pro qm und 24 Stunden:

1888 (26. Lebensjahr) 804 Cal, 1901 (39. Lebensjahr) 780 Cal
1903 (41. „) 773 „ 1910 (48. „) 792 „

Die Versuche an Zuntz beginnen ebenfalls im Jahre 1888 und reichen vor dem Kriege bis 1910, d. h. vom 41. bis zum 63. Lebensjahr. Zu dieser Zeit schwankte der Sauerstoffverbrauch

pro Minute nur zwischen 228,0 ccm (1903) und 236,0 ccm (1888) pro Minute. Daraus ergeben sich in Calorien 16,44 bis 17,31 cal pro kg und Minute. Auf 1 qm Oberfläche und 24 Stunden 773 bis 804 Cal. Auch hier fällt die niedrigste Zahl mit 773 Cal auf das 46. Lebensjahr (1903), im 63. Jahr (1910) beträgt der Wert 792 Cal gegenüber 780 im 54. Lebensjahr. Man kann also hier ebensowenig wie bei Loewy einen Einfluß des Alters nachweisen.

Demgegenüber haben wir als Folge der Kriegsernährung bereits im Mai 1916 einen sehr erheblichen Abfall der Oxydationsprozesse an uns beiden gefunden, und zwar nicht nur entsprechend der Abnahme des Körpergewichts, vielmehr in stärkerem Verhältnis. Wir fanden nämlich bei Loewy im Mai 1916 einen Sauerstoffverbrauch von im Mittel 164,8 ccm pro Minute oder 2,89 pro kg und Minute bei einem Körpergewicht von 57,0 kg. Berechnet auf 1 kg Körpergewicht und Minute ergibt sich ein Umsatz von nur 13,76 cal im Mittel dieser Versuchsreihe gegenüber dem niedrigsten Wert von 14,56 aus dem Jahre 1908. Auch berechnet auf 1 qm Körperoberfläche, wo man ja am meisten eine Konstanz des Verbrauchs erwartet, findet sich ein Abfall auf 610,0 Cal, denen der kleinste Wert der früheren Versuchsreihen — aus dem Jahre 1908 — 665,6 Cal gegenübersteht.

Bei Zuntz fanden wir im Kriege denselben Einfluß der Unterernährung. Der Sauerstoffverbrauch, Mitte Mai 1916, war im Durchschnitt nur 197,6 ccm pro Minute oder 3,26 pro kg und Minute. Das sind berechnet in Wärmeeinheiten pro kg und Minute 14,9 cal oder pro qm Oberfläche und Tag (Meehscher Faktor 12,5) 708,7 Cal. —

In ganz entsprechender Weise haben wir die Versuche im Juli 1917 wieder aufgenommen. Bis zu diesem Termin waren die Änderungen des Körpergewichts bei Zuntz relativ gering, bei Loewy hatte dagegen das Körpergewicht weiter erheblich abgenommen.

Wir geben zunächst die auf Zuntz bezüglichen Daten. Zur Zeit der Respirationsversuche Mai 1916 war sein Gewicht von 67,5 kg (1912) auf 60,6 kg abgesunken. Im Juli setzte eine fieberhafte Erkrankung mit typhöser Fieberkurve und Rezidiv im August ein. Danach betrug das Körpergewicht

am 23. August 1916 55,5 kg. Nach einer längeren Erholungsreise war es am 1. Oktober 1916 wieder auf 62,5 kg gestiegen, um sich bis zum April 1917 auf dieser Höhe zu halten. Es trat dann im April 1917 im Anschluß an eine Bronchitis Herzschwäche mit Lungenödem auf, wonach das Gewicht am 14. Mai 57,0 kg betrug. Nach einem Sanatoriumsaufenthalt erreichte es wieder 60,0 kg im Juli 1917. Um diese Zeit wurde der jetzt zu besprechende Versuch angestellt.

Analog der Versuchsreihe im Jahre 1916 wurde neben den Respirationsversuchen während einer Reihe von Tagen auch die N-Ausscheidung im Harn festgestellt. Die Harnsammlung dauerte vom 26. Juli bis 2. August und ergab folgende Zahlen:

Tabelle I.

Eiweißumsatz bei Zuntz.

26. Juli	bis 27. Juli	= 1040 ccm	Harn	mit	9,62 g N
27. „	„ 28. „	= 1000 „	„	„	9,472 „ „
28. „	„ 29. „	= verloren			
29. „	„ 30. „	= 1840 ccm	„	„	10,613 „ „
30. „	„ 31. „	= 830 „	„	„	7,977 „ „
31. „	„ 1. Aug.	= 680 „	„	„	7,747 „ „
1. Aug.	„ 2. „	= 980 „	„	„	8,386 „ „

Summa: 53,815 g N, Durchschnitt 8,970 g pro die.

Kontrolle des Durchschnitts im Mischharn: 9,10 g.

Wahrscheinliches Mittel: 9,035 g N.

Tabelle

Gaswechselversuche

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Datum	Körpergewicht kg	Barom. mm Hg reduziert	Atemgröße pro Min. beobacht. ccm	Atemgröße pro Min. reduziert ccm	Atemzüge pro Min.	Atemtiefe in ccm	Analyse d. exspir. Luft CO_2 %	O_2 %	N %	O-Defizit
26. VII. 17	59,4	762,4	4162,5	3778,7	9,5	438	3,826	16,089	80,055	5,10
		762,4	4200,0	3806,9	7	600	3,742	16,073	80,155	5,15
		762,4	4312,5	3907,4	7	616,1	3,888	15,930	80,152	5,29
27. VII. 17	59,4	760,34	4333,3	3919,2	5	866,6	3,920	16,157	79,893	4,99
		760,34	4640,0	4185,2	5	836,1	3,87	16,273	79,827	4,857
		760,34	4816,7	4340,1	5	868	3,897	16,023	80,050	5,166
Mittel	(5 Vers.)									

Diese Ausscheidung im Harn dürfte ziemlich der verdauten Nahrung entsprechen, da das Körpergewicht sich nicht merk-

lich änderte und eine Abschätzung der N-Einnahme mit der Nahrung einen entsprechenden Wert lieferte. Die N-Zahl kommt dem von Jansen bei der jetzigen Kriegskost an einer größeren Zahl von Personen festgestellten Stickstoffumsatz sehr nahe. Jansens[1]) Zahl beträgt im Mittel 9,7 g bei 60,5 kg Körpergewicht und reichte bei 2100 Cal in der Tagesnahrung aus zur Herstellung des N-Gleichgewichtes.

In dem vorstehend geschilderten Zustande des wiedergewonnenen Ernährungsgleichgewichtes wurden an Zuntz am 26. Juli und am 29. Juli je 3 Respirationsversuche morgens nüchtern im Bette ausgeführt. Die Ergebnisse dieser Versuche geben wir in untenstehender Tabelle II.

Die Tabelle zeigt, daß im Laufe von mehr als einem Jahre der chemische Gaswechsel unverändert geblieben ist, und zwar sowohl hinsichtlich des Sauerstoffverbrauchs wie auch der Kohlensäurebildung, so daß der respiratorische Quotient, das Maß des Anteils der Kohlenhydrate und Fette am Stoffumsatz, fast unverändert geblieben ist. Die Mittelwerte beider Jahre sind:

Tabelle III.

	O_2-Verbrauch pro Min.	CO_2-Bildung pro Min.	Respirator. Quotient	cal pro kg und Min.	Cal pro qm Oberfläche und 24 Std.
1916	197,6	154,1	0,78	15,65	708,4
1917	198,5	150,9	0,76	15,89	722,6

II.

an Zuntz.

12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Gaswechsel					In den Alveolen				Ventilation pro mm CO_2-Spanng. ccm	calor. pro Min.	cal pro kg. u. Min.	Cal pro 1 qm (Meeh. 12,5) Oberfläche 1,8986 qm
pro Minute			pro Min. u. kg		Gehalt an		Tension von					
O_2 ccm	CO_2 ccm	Resp.-Quot.	O_2 ccm	CO_2 ccm	O_2 %	CO_2 %	O_2 mm	CO_2 mm				
192,7	144,57	0,750	3,24	2,43	13,80	5,63	99,39	40,55	102,6	930,51	15,32	Mittel der 5 ersten Versuche = 722,6 Cal
196,06	142,45	0,726	3,30	2,40	14,59	4,88	105,08	35,15	119,5	942,36	15,42	
206,7	151,92	0,735	3,48	2,56	14,46	5,031	104,14	36,23	119,0	995,24	16,38	
195,5	153,56	0,785	3,29	2,59	15,21	4,672	109,38	33,60	129,0	951,90	16,02	
203,3	161,97	0,797	3,42	2,73	15,34	4,65	110,32	33,44	139,0	991,44	16,33	
(224,2)	(170,44)	(0,754)	(3,77)	(2,87)	15,08	4,646	108,45	33,41	144,0	(1084,68)	(17,03)	
198,5	**150,9**	**0,760**	**3,35**	**2,54**						**192,45**	**15,89**	

[1]) Jansen, Untersuchungen über Stickstoffbilanz bei calorienarmer Ernährung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 124, Heft 1/2, 1917.

Beachtenswert ist, daß die überstandenen ziemlich ernsten Krankheiten nach Wiederherstellung des Körpergewichts keinen Einfluß auf den Stoffwechsel hinterlassen haben.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse bei Loewy. Dessen Körpergewicht nahm in der Zeit zwischen den Versuchen von 1916 und 1917 noch erheblicher ab als in den vorangegangenen Jahren. Das Körpergewicht betrug Mitte Mai 1916, also zur Zeit der ersten Versuche, 57 kg. Seinen Gang seit Kriegsbeginn zeigt folgende Aufstellung:

April 1914:	64,0 kg	
20. IV. 1915:	61,2 „	
12. VI. 1915:	59,75 „	
12. IX. 1915:	58,5 „	
3. V. 1916:	56,7 „	
16. XI. 1916:	56,0 „	
10. II. 1917:	52,5 „	
4. V. 1917:	51,5 „	
23. VII. 1917:	51,25 „	Zeit der Versuche
2. XII. 1917:	52,50 „	nach Erholungsreise.
8. II. 1918:	52,8 „	

Zur Zeit der neuen Versuche, Juli 1917, war es auf 51,25 kg im Mittel gesunken. Dieser Abfall des Körpergewichts war mit erheblichen Eiweißverlusten einhergegangen, als deren wesentliche Ursache sich der Calorienmangel auswies. Anlaß zu Anstellung der neuen Versuche (Juli 1917) gab bei Loewy ein hochgradiges Mattigkeitsgefühl und geistige Abspannung, als deren Ursache eine nachweisbare Erkrankung nicht in Betracht kam. Zur Beurteilung des Stickstoffverlustes dient der Vergleich der N-Ausscheidung im Harn mit den aus der Nahrung berechneten N-Einnahmen. Letztere stellen sich derart, daß zwischen 50 und 60 g Eiweiß pro Tag zugeführt, also 7 bis 8 g Stickstoff resorbiert wurden, bei einem Brennwert der Nahrung von im Mittel 1500 bis 1800 Calorien. Demgegenüber war die N-Ausscheidung folgende:

Tabelle IV.

Eiweißumsatz bei Loewy.

17. VII. 1917:	Harnmenge	1270 ccm	mit	12,60 g N	
18. „ „	„	1500 „	„	15,57 „ „	
19. „ „	„	1260 „	„	12,50 „ „	
20. „ „	„	1525 „	„	15,09 „ „	
21. „ „	„	1865 „	„	17,03 „ „	
22. „ „	„	1675 „	„	16,48 „ „	

Ohne daß eine Änderung in der Menge und im N-Gehalt der Nahrung stattgefunden hatte, liegt die N-Ausscheidung sehr hoch; sie übersteigt schon in den ersten Tagen der Beobachtung weit die zugeführte Stickstoffmenge und nimmt gegen Ende der Beobachtungsreihe (am 21. und 22. VII.) noch weiter erheblich zu. Im Mittel der ersten 4 Tage stellt sie sich auf 13,86 g N, im Mittel der letzten Tage auf 16,755 g N. Da es uns wahrscheinlich schien, daß die erhebliche negative Stickstoffbilanz durch einen Mangel an Brennstoffen in der Nahrung bedingt war, legten wir der Nahrung für 4 Tage N-freies Nahrungsmaterial in Form von Butter zu. Es wurden an diesen 4 Tagen täglich ohne Änderung der übrigen Kost je 200 g Butter zugeführt. Am 3. und 4. Tag der Butterzufuhr und am 1. Nachtage wurde wiederum die Stickstoffausscheidung im Harn festgestellt, deren Ergebnis folgendes war:

Tabelle V.

Eiweißumsatz bei Loewy unter erhöhter Calorienzufuhr.

30. VII.	1917:	Harnmenge	1460 ccm	mit	9,46 g N
31.	„	„	1530 „	„	9,93 „ „
1. VIII.	„	„	1500 „	„	8,65 „ „

Das Mittel dieser 3 Tage beträgt 9,34 g N gegenüber dem Mittel der beiden letzten Versuchstage ohne Butterzufuhr von 16,75 g N, also eine Einschränkung des Zerfalls von 104,69 g auf 58,34 g Eiweiß. Der letzte Wert hielt sich annähernd auf der Höhe der aus der Einnahme als resorbiert zu berechnenden Eiweißmenge. Mit der Kontrolle der Stickstoffbilanz gingen wiederum Respirationsversuche einher, deren Ergebnisse die Tabelle VI aufzeigt.

Das Auffallendste an den Befunden bei Loewy sind die erheblichen Unterschiede im Gaswechsel der einzelnen Tage, während die Einzelversuche jeden Tages miteinander recht gut übereinstimmen. Das Mittel im Sauerstoffverbrauch des 1. Versuchstages (21. VII. 1917) beträgt 163,9 ccm und stimmt trotz des reduzierten Körpergewichts vollkommen überein mit dem der Versuchsreihe von 1916, wo es 164,8 ccm Sauerstoffverbrauch betrug. Demgegenüber liegt der Mittelwert vom 23. VII. 1917 erheblich höher, nämlich bei 185,53 ccm. Die Steigerung fällt zeitlich zusammen mit dem an diesen

Tabelle

Gaswechselversuche

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Datum	Körpergewicht kg	Barom. mm Hg reduziert	Atemgröße pro Min. beobacht. ccm	Atemgröße pro Min. reduziert ccm	Atemzüge pro Min.	Atemtiefe ccm	Analyse d. exspir. Luft CO_2 %	O_2 %	N %	O_2-Defizit
21. VII. 17	51,00	762,0	5178,0	4667,5	} 10,5	493	3,23	17,453	79,287	3,54
			5400,0	4868,1		514	3,118	17,633	79,219	3,34
23. VII. 17	51,00	758,7	5200,0	4694,3	10	520	3,574	16,924	79,47	4,116
			5200,0	4679,7	10	520	3,355	17,118	79,499	3,932
			5175,0	4647,4	11	470	3,278	17,171	79,519	3,879
30. VII. 17	51,50	756,3	4557,0	4027,4	10	456	3,713	16,824	79,434	4,20
			4650,0	4109,5	10,5	443	3,687	16,890	79,392	4,21
			4983,3	4403,5	11	453	3,607	17,01	79,342	3,99

Tagen festgestellten erhöhten Eiweißzerfall. Mit dem Zurückgehen des Eiweißzerfalls durch die Zulage von Butter kehrt der Sauerstoffverbrauch annähernd wieder auf seine alte Höhe zurück. Er beträgt im Mittel der beiden ersten Versuche dieses Tages (30. VII. 1917) 169,21 ccm. Der dritte Versuch dieses Tages ist durch Muskelspannungen etwas höher getrieben, erreicht aber auch mit 175,7 ccm noch nicht einmal den niedrigsten Wert vom 23. VII.

Da das Körpergewicht gegen 1916 von 57 kg auf 51 kg abgesunken ist, haben wir durchgehends auf die Gewichtseinheit hier einen höheren Sauerstoffverbrauch und auch eine höhere Calorienzahl als damals.

Im Mittel war im Mai 1916 der Sauerstoffverbrauch pro kg u. Min. 2,89 ccm, die Wärme 13,76 cal

„ „ „ am 21. Juli 1917 der Sauerstoffverbrauch pro kg u. Min. 3,215 ccm, die Wärme 15,92 cal

„ „ „ „ 23. „ 1917 der Sauerstoffverbrauch pro kg u. Min. 3,64 ccm, die Wärme 17,79 cal

„ „ „ „ 30. „ 1917 der Sauerstoffverbrauch pro kg u. Min. 3,29 ccm, die Wärme 16,16 cal

Die 1916 gefundene sparende Wirkung der Unterernährung ist also bei dem stärkeren Stoffverlust von 1917 in eine Schädigung durch erhöhten Stoffwechsel übergegangen, die am 23. VII. zugleich mit dem gesteigerten Eiweißzerfall besonders erheblich ist.

Zur Erklärung der Steigerung des Stoffumsatzes, besonders am letztgenannten Tage (23. VII. 1917), konnte man zunächst

VI.

an Loewy.

12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Gaswechsel					In den Alveolen				Ventilation pro mm CO_2-Spanng. ccm	Kleine cal pro Min.	cal pro kg u. Min.	Cal. pro 1 qm (Meeh. 12,5) Oberfläche
pro Minute			pro Min. u. kg		Gehalt an		Tension von					
O_2 ccm	CO_2 ccm	Resp. Quot.	O_2 ccm	CO_2 ccm	O_2 %	CO_2 %	O_2 mm	CO_2 mm				
165,23	150,76	0,912	3,24	2,98	16,07	4,51	115,67	32,46	159,5	816,4	16,008	681,8
162,60	151,81	0,934	3,19	3,00	16,39	4,285	117,80	30,84	175,0	807,3	15,830	674,2
192,30	167,88	0,870	3,77	3,29	15,45	4,89	110,70	35,04	148,00	949,7	18,621	793,1
184,00	157,00	0,855	3,608	3,100	15,71	4,59	112,56	32,89	158,10	895,7	17,563	748,0
180,30	152,35	0,847	3,535	3,01	15,79	4,67	113,14	33,46	154,7	876,2	17,182	731,8
169,12	149,33	0,891	3,287	2,93	15,00	5,36	107,11	38,28	119,0	831,1	16,137	694,0
169,30	151,34	0,902	3,287	2,96	15,02	5,39	107,26	38,49	120,8	833,3	16,180	695,9
175,70	159,74	0,911	3,334	3,11	15,26	5,22	108,97	37,28	133,7	867,1	16,644	724,1

an den gesteigerten Eiweißzerfall als ursächliches Moment denken. Nach Magnus-Levys Befunden können etwa 16% der vom Eiweiß im Körper gelieferten Verbrennungswärme im Stoffwechsel nicht verwertet werden (spezifisch-dynamische Wirkung). Dann würden auf die 46 g (104,69 — 58,34 g, s. oben) mehr zerfallenden Eiweißes 46 mal 16% von 4 Cal = 29,4 Cal entfallen. In Wirklichkeit beträgt aber die Steigerung des Umsatzes pro Min. 907 — 812 = 95 cal. Das sind 136,8 Cal pro Tag. Die Stoffwechselsteigerung ist also eine fast fünfmal so hohe, wie man nach Magnus-Levys Befunden erwarten sollte, wenn sie allein auf dem Eiweißmehrzerfall beruhen würde.

Nach den Angaben Rubners, die sich sowohl auf Fütterungsversuche an Hunden, die zuvor gehungert hatten, wie auch auf solche an phlorizinvergifteten, bei denen der Eiweißzerfall auf mehr als das Doppelte stieg, beziehen, beträgt die Steigerung des Energieumsatzes fast das Doppelte der Magnus-Levyschen Zahl, nämlich 30,9 bis 31,9% des Brennwertes der mehr zersetzten Substanz.

Dieser Deutung gegenüber hat schon Zuntz[1]) darauf hingewiesen, daß die auch von ihm in mehreren Versuchen gefundene Steigerung des Sauerstoffverbrauchs im Phlorizindiabetes im wesentlichen auf der nicht nur durch den Eiweiß-

[1]) N. Zuntz, Verdauungsarbeit und spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsmittel. Verhandlungen der Berliner physiol. Ges. 1910, abgedruckt in Medizin. Klinik 1910.

zerfall, sondern auch durch die Zuckerausscheidung gesteigerten Nierenarbeit beruht.

Noch etwas höhere Zahlen als Rubner für die Steigerung des Stoffwechsels nach reichlicher Zufuhr von Fleisch finden Williams, Riche und Lusk[1]) beim Hunde. Auf 100 Calorien mehr umgesetzten Eiweißes betrug die Mehrerzeugung von Wärme 45 Calorien. Die Verff. glauben, daß zirkulierende Aminosäuren einzelne Zellgruppen des Körpers zu erhöhtem Stoffwechsel reizen, eine Auffassung, die der eine von uns schon aus der Wirkung zugeführten Harnstoffs erschlossen hat und für die Lusk[2]) in einer besonderen Abhandlung Beweise bringt. Er zeigt, daß verschiedene Aminosäuren die Wärmeproduktion in sehr verschiedenem Maße und durchaus nicht proportional ihrer Verbrennungswärme steigern. Nach 20 g Glutaminsäure blieb die Wärmeproduktion unverändert, nach 25 g Glykokoll stieg sie von 64,8 auf 85,7 Cal.

Auch die vorstehenden Zahlen über die Wirkung vermehrten Eiweißzerfalls genügen nicht zur Deckung der bei Loewy beobachteten Erhöhung des Energieumsatzes. Dagegen liegt letztere innerhalb des Spielraumes zwischen Rubners und Hári-Aszódis Ergebnissen bei phlorizinvergifteten Hunden. Hári und Aszódi[3]) finden nämlich am Hunde, daß, wenn der Brennwert des mehr zersetzten Eiweißes 100 Cal beträgt, der Energieumsatz um wechselnde Werte zwischen 93 und 240 Cal ansteigt. Im Gegensatz zu diesen Befunden finden Hári und Aszódi bei der Ratte, daß der gesteigerte Eiweißzerfall nach Phlorizinvergiftung sogar mit herabgesetzter Wärmeproduktion einhergeht. Es wird hiernach wahrscheinlich, daß nicht jeder vermehrte Eiweißzerfall die Wärmeproduktion steigert, vielmehr liegt es nahe, daran zu denken, daß gewisse Zerfallsprodukte des Eiweißes, die beim Hunde in sehr wechselnden Mengen gebildet werden, bei der Ratte in Hári-Aszódis Versuchen überhaupt nicht entstanden,

[1]) Williams, Riche und Lusk, Metabolism of the dog following the ingestion of Meat in large quantity. Journ. of biolog. Chem. **12**, Nr. 3, 1912.

[2]) Lusk, Influence of Amino-acids upon metabolism. Journ. of biolog. Chem. **13**, Nr. 2, 1912.

[3]) P. Hári und Z. Aszódi, Über den Einfluß des Phlorizins auf den Energieumsatz, diese Zeitschr. **87**, 176, 1918.

den Energieumsatz steigern, oder daß die Zellen verschiedener Lebewesen auf diese Reizstoffe in verschiedener Weise reagieren. Man wird also die am Hunde gewonnenen Daten nicht auf den Menschen übertragen dürfen.

Der Mensch gehört offenbar zu den Organismen, deren Stoffwechsel durch reichlicheren Eiweißzerfall im Körper nicht so stark gesteigert wird wie derjenige des Hundes. Die Beweise hierfür finden sich in der Arbeit von August und Marie Krogh[1]). In dieser Arbeit ist der Stoffwechsel von acht Eskimos bei teilweise N-armer und teilweise sehr eiweißreicher Kost studiert worden. An den Tagen mit N-armer Kost finden sich nur 1 bis 4 g N in der Tagesnahrung, 18,9 bis 28,5 g im Urin. An den Vergleichstagen, an denen die Eskimos ihren Hunger nach Behagen mit Seehundsfleisch stillen konnten, stieg der N-Gehalt der Einnahmen auf 54 bis 85 g, derjenige des Urins auf 28,5 bis 53,1 g. Es fand also an diesen Tagen ein enorm gesteigerter Eiweißumsatz statt, wenn auch ziemlich erhebliche Mengen im Körper zurückgehalten wurden. Aus den gleichzeitigen Respirationsversuchen berechnen nun die Verfasser nach den Prinzipien, welche wir öfter angewandt und in unserem Lehrbuch der Physiologie, S. 643 und ff., entwickelt haben, die gesamte Wärmeproduktion des Körpers bei N-armer und N-reicher Kost. Indem sie speziell die Perioden mit möglichst geringer Muskeltätigkeit (abends 10 Uhr bis morgens 6 Uhr) in Betracht ziehen, finden sie, daß die Steigerung des Energieverbrauchs pro g N 8,6 % der gesamten Verbrennungswärme des Eiweißes beträgt, mit einem wahrscheinlichen Fehler von $\pm$ 5,0.

Es sprechen also auch diese Versuche nicht dafür, daß erhöhter Eiweißzerfall im Körper an sich den Stoffwechsel beim Menschen nennenswert steigert.

Auch die Versuche von Bernstein und Falta[2]) geben keinen Anhalt für die Erklärung der hier gefundenen Steigerung. Es besteht dagegen eine gewisse Analogie zwischen unseren Ergebnissen und denen der Versuche von Morgulis und Diakow

[1]) A. und M. Krogh, A Study of the Diet and Metabolism of Eskimos. Sonderabdruck aus Meddelelser om Grönland **51**.

[2]) Bernstein und Falta, Arch. f. klin. Med. **121**, 95, 1917.

über chronische Unterernährung bei Hunden[1]). Hier war, wie wir schon in unserer ersten Mitteilung erwähnten, in der 1. Periode der Unterernährung der Umsatz pro kg Körpergewicht gegen die Norm herabgesetzt, wie wir es auch an uns 1916 gefunden hatten und wie es auch in dieser Versuchsreihe bei Zuntz der Fall ist. Dagegen war in der späteren Inanitionsperiode, als der Hund über 50 % seines Anfangsgewichtes verloren hatte, der Sauerstoff-, also auch Calorienverbrauch, erheblich gesteigert. Es liegt also nahe, anzunehmen, daß Loewy, dessen Gewicht von 64 kg im April 1914 auf 51 kg 1917 abgenommen hatte, sich bereits in diesem zweiten Stadium der Unterernährung befunden hat, in welchem der anormal gewordene Stoffwechsel sich nicht nur in der gesteigerten N-Ausscheidung, sondern auch in vermehrtem Calorienbedarf ausdrückt. Besonders bemerkenswert ist, daß schon nach 3tägiger Zufuhr von Butter in den Versuchen vom 30. Juli 1917 die respiratorischen Prozesse sich wieder den Werten der verminderten Oxydation der Inanitionsperiode von 1916 genähert haben.

II.

Neben der Untersuchung des Stoffwechsels bei Körperruhe, den wir in unseren bisherigen Untersuchungen allein verfolgt hatten, haben wir diesmal auch Versuche über das Verhalten des Umsatzes bei Muskelarbeit ausgeführt.

Die Muskelarbeit bestand im Bergaufmarschieren auf einer geneigten Tretbahn, deren Neigungswinkel 12° 33′ 2″ betrug, so daß die Steigung 22,178 % ausmachte.

Direkt vergleichbar mit den jetzigen Versuchen (vgl. Tab. VII) sind die älteren von uns gleichfalls auf dem Tretwerk ausgeführten[2]), in denen die Steigung 13° 17′ = 22,80 % betrug. Sie ergaben bei kurzer Arbeit einen Verbrauch von 1,423 ccm O_2 bei 0,877 RQ für 1 mkg Steigarbeit. Daraus berechnen sich 7,037 cal. Die Zahl stimmt sehr gut mit dem Durchschnitt der diesma-

[1]) N. Zuntz, Einfluß chron. Unterernährung auf den Stoffwechsel. Diese Zeitschr. 55, 341, 1913.

[2]) A. Loewy mit L. Loewy und L. Zuntz, Einfluß der verdünnten Luft usw. Arch. f. d. ges. Physiol. 66, 477.

ligen Versuche = 7,17 cal. Die einzelnen Proben während des Marsches zeigen diesmal eine regelmäßige Zunahme. Besonders niedrig ist der Verbrauch zu Beginn von Versuch 2, wo schon nach einer Steigarbeit von nur 1880 mkg die erste Probe genommen wurde. Sie ergab 5,9 cal pro mkg. Etwas größer ist der Anfangswert in Versuch 3 nach 3173 mkg Steigarbeit mit 6,5 cal. Noch höher in Versuch 1 nach 5742 mkg mit 7,08 cal. Nicht ganz in die Reihe paßt Probe 2, Versuch 3, die nach 8025 mkg einen Verbrauch von nur 6,6 cal ergab.

Etwas überraschend ist, daß hier in höherem Lebensalter und bei ungenügender Ernährung der Verbrauch nicht merklich höher liegt als 22 Jahre zuvor. Dies erklärt sich zum Teil aus der etwas geänderten Versuchsanordnung. Damals wurde die Gasuhr mit Zubehör im Gewicht von 8,9 kg auf dem Rücken getragen, so daß das bewegte Gewicht 72,6 bis 74,3 kg betrug, während jetzt die Gasuhr neben dem Gehenden montiert und die Schläuche sorgfältig äquilibriert waren, so daß der Marsch bequemer und freier von statten ging. Der geringe Energieverbrauch bei den ersten Bestimmungen jeder Reihe erklärt sich auch noch aus einem anderen Moment. In den Arbeitsversuchen an Pferden[1]) war festgestellt worden, daß in der ersten Zeit nach Arbeitsbeginn der Verbrauch höher ist, als nachdem die Arbeit eine gewisse Zeit gedauert hat, und erst nach langer Arbeit mit Eintritt der Ermüdung wieder steigt. So wurde in Versuch 78 beim Schrittgang bergauf gebraucht für 1 kg

in der 2. bis 22. Arbeitsminute	324,9 cmm	O_2
„ „ 22. „ 65. „	300,0 „	O_2
„ „ 65. „ 80. „	270,2 „	O_2

Eine ähnliche, wenn auch nicht so ausgeprägte Abnahme des Verbrauchs einige Zeit nach Beginn der Arbeit fand Durig[2]) bei seinen langdauernden Marschversuchen im Gebirge.

In Analogie zu dieser Erfahrung dürfen wir annehmen, daß in den ersten Arbeitsminuten, die bei den alten Arbeitsversuchen ausschließlich untersucht wurden, noch ein zu hoher

[1]) Zuntz u. Hagemann, Stoffwechsel d. Pferdes. Berlin, Parey, S. 288ff., 1898.

[2]) Durig, Beiträge z. Physiol. d. Menschen im Hochgebirge. Arch. f. d. ges. Physiol. **113**, 1906.

Tabelle VII.

Marschierversuche an Loewy.

Versuchs-Nummer		Atemmechanik			In der Exspirationsluft			Pro Minute		Weg pro Minute	Steigung pro Minute	Bewegtes Gewicht	Steigarbeit pro Minute	O_2-Verbrauch pro mkg Steigarbeit	Energieverbrauch pro mkg Steigarbeit	Bemerkungen
Datum		Atemvolum. pro Minute reduziert Lit.	Atemfrequenz pro Min.	Atemtiefe reduziert ccm	CO_2 %	O_2-Defizit %	Respir. Quotient	Ges.-O_2-Verbrauch ccm	Ges.-CO_2-Bildung ccm	m	m	kg	m/kg	ccm	Cal	
1. 15.II.	a	20,705	17		4,649	5,23	0,8889	1082,9	962,6	36,652	8,114	55,85	452,94	1,35	7,08	Marschpr. 1 beg. 13 Min. n. Marschbeg.
1918	b	19,945	17½		4,515	5,10	0,8853	1171,6	1013,5	37,454	8,343	55,85	465,78	1,48	7,31	„ 2 „ 22 „ „ „
	c	21,59	—		4,779	5,67	0,8429	1224,2	1032,8	36,96	8,194	55,85	457,97	1,65	8,00	„ 3 „ 34 „ „ „
	d	5,036	13		3,392	3,83	0,8856	194,8	172,53	—	—	—	—	—	—	Nachprob. 1 „ 11 „ „ Schl. d. M.
	c	5,027	—		3,379	3,94	0,8576	198,06	169,86	—	—	—	—	—	—	.. 2 „ 18 „ „ „ „ „
																Steigarbeit bis Marschpr. 1 = 5742 mkg
																„ „ „ 2 = 12571,8 „
																„ „ „ 3 = 17289 „
2. 7.III.	a	4,2456	11½		3,662	4,42	0,8285	187,66	155,48	—	—	—	—	—	—	Ruheversuch im Stehen.
1918	b	19,528	—		4,557	5,07	0,8988	990,1	889,9	35,42	7,852	56,400	442,24	1,19	5,9	Marschpr. 1 beg. 5½ Min. n. Marschbeg.
	c	2[illegible],814	17		4,465	4,98	0,8966	1136,1	1018,6	36,22	8,030	56,400	452,89	1,46	7,17	„ 2 „ 27½ „ „ „
	d	23,232	—		4,285	4,90	0,8745	1158,4	995,5	35,84	7,951	56,400	447,88	1,49	7,4	„ 3 „ 44½ „ „ „
	e	4,779	12		3,277	3,92	0,836	187,34	156,60		—	—	—	—	—	Nachprobe 1 beg. 11 M. n. Schluß d. M.
	f	4,8167	13		3,211	4,08	0,787	182,26	143,44	—	—	—	—	—	—	„ 2 „ 36 „ „ „ „
																Steigarbeit bis Probe 1 = 1880,4 mkg
																„ „ „ 2 = 11573,3 „
																„ „ „ 3 = 19642,5 „
3. 23.III.	a	4,2776	11		3,62	4,36	0,8303	186,5	154,9	—	—	—	—	—	—	Ruheversuch im Stehen.
1918	b	20,153	—		4,302	4,99	0,8621	1005,6	866,78	33,88	7,508	56,00	420,00	1,31	6,5	Marschpr. 1 beg. 9 Min. n. Marschbeginn
	c	20,382	18½		4,334	5,25	0,8255	1070,1	883,35	36,65	8,118	56,00	454,61	1,31	6,6	„ 2 „ 20 „ „ „
	d	22,129	18		4,287	5,00	0,8594	1106,4	948,66	31,11	6,898	56,00	386,4	1,75	8,6	„ 3 „ 35 „ „ „
	e	4,731	12		3,339	4,20	0,7950	198,71	157,98	—	—	—	—	—	—	Nachpr. 1 „ 10 „ n. Schl. d. Marsch.
	f	4,162	11		3,585	4,53	0,7823	188,56	149,22	—	—	—	—	—	—	„ 2 „ 26 „ „ „ „ „
																Steigarbeit bis Probe 1 = 3173,0 mkg
																„ „ „ 2 = 8024,8 „
																„ „ „ 3 = 13960,8 „

Verbrauch herrschte, während wir diesmal mit den ersten Proben das Stadium faßten, in dem der Marschierende gut eingegangen ist und deshalb am sparsamsten arbeitet.

Die Zunahme der Calorienzahl im Verlaufe der Arbeit ist auffallend groß, wenn wir sie vergleichen mit dem Verhalten bei gesunden kräftigen Menschen. Bei Loewy betrug die Steigerung in Versuch 2 nach einem über die erste Probe noch 39 Min. fortgesetzten Marsch 1,5 cal = 25%; in Versuch 3 bei einem Marsch von 26 Min. nach der ersten Probe: 2,1 cal = 32%. In Versuch 1, wo erst nach einem Marsch von 13 Min. die erste Probenahme stattfand, betrug die Steigerung 0,92 cal = 13% nach einem weiteren Marsch von 21 Min. Dieser letzte kleine Wert ist bedingt dadurch, daß eben erst nach 13 Min., d. h. zu einer Zeit, wo schon eine erhebliche Steigerung des Verbrauches eingetreten war, die erste Probe entnommen wurde.

Mit diesen Versuchen an Loewy sind vergleichbar die Versuche von Zuntz und Schumburg an 2 gesunden kräftigen Männern (P. und B., vgl. S. 251, Physiologie des Marsches). Wir nehmen das Mittel von 4 Marschtagen. In diesen wurde zunächst etwa 30 Min. lang auf der Tretbahn gegangen, dann fast 25 km horizontal mit militärischem Gepäck, dann abermals Marsch auf der Tretbahn wie zu Anfang.

Hier war also die ermüdende Arbeit, die die Märsche im Hochsommer verursachten, jedenfalls größer als in den in Betracht kommenden Versuchen an Loewy. Der Sauerstoffverbrauch für die Fortbewegung von 1 kg um 1000 m betrug hier nach stärkster Belastung bei P., dessen Gesamtgewicht 99 kg betrug, im Anfang 117,5, nach dem Marsche 136,3 ccm, bei B. anfangs 105,9 ccm, am Schluß 109,6 ccm, bei einem Gewicht von 95,2 kg mit Last.

Den Zahlen des Sauerstoffverbrauchs und des respiratorischen Quotienten entspricht bei P. ein Wärmewert zu Beginn des Marsches von 569 cal, am Schluß von 651,5 cal (S. 278); bei B. zu Beginn 638, am Schluß 696 cal. Es beträgt also

die Steigerung in Prozenten des Anfangsverbrauchs nach einem Marsch von 24,57 km, der mit den Ruhepausen in $5^1/_2$ Stunden zurückgelegt wurde, bei P. + 14,5 % bei B. + 9,1 % des Calorienverbrauchs. Bei Märschen mit geringem Gepäck ist die Wirkung der Ermüdung viel geringer, bei P. = 5,2 %, bei B. = 2,0 %.

Daß der durch Unterernährung erschöpfte bejahrtere Mensch schnell eine Steigerung des Verbrauches für die Arbeitseinheit erfährt, ist nicht wunderbar. Es ist das eine Erscheinung, in der sich die geringere Leistungsfähigkeit resp. die vorangegangene Überanstrengung auszusprechen pflegt.

Besonders deutlich ergibt sich die Wirkung des Nahrungsmangels auf den Stoffverbrauch für die Arbeitseinheit aus den Versuchen von Lehmann und Zuntz[1]) am hungernden Menschen. Sie erbringen den Nachweis, daß ein hungernder Mensch bei der Arbeit, speziell in den späteren Stadien derselben, mehr Sauerstoff für die Arbeitseinheit braucht als ein normal Genährter. Während in der Vorperiode der Versuche am Hungerer Breithaupt 1 mkg Arbeit den Sauerstoffverbrauch um 2,5 bis 2,7 ccm steigerte und der Verbrauch an den ersten beiden Hungertagen sogar nur um 2,4 bis 2,7 ccm gesteigert war, war er am 4. Hungertag um 3,0, am 5. und 6. Hungertag um 3,3 und 2,8 ccm pro mkg erhöht.

Besonders deutlich trat in jenen Arbeitsversuchen die schnelle Ermüdbarkeit des Hungerers gegenüber den normal genährten Menschen zutage. Sie äußerte sich zunächst darin, daß trotz Ermunterung der Hungerer in den späteren Tagen nicht zu gleicher Arbeitsleistung beim Raddrehen zu bringen war wie bei normaler Ernährung. Eine deutliche Folge der Ermüdung war auch eine länger dauernde Steigerung der Atemgröße in den ersten 10 Minuten nach beendeter Arbeit. Eine solche erhöhte Atemgröße tritt auch in unseren Versuchen an Loewy gegenüber seinen früheren Erfahrungen deutlich zu-

---

[1]) Lehmann u. Zuntz, Virchows Archiv 131, Suppl.-Bd. 70 ff., 1893.

tage. Allerdings ist diese Steigerung im Hunger und bei der Unterernährung bei weitem nicht so groß, wie sie sich beispielsweise in den Versuchen von Durig und Zuntz[1]) in der sauerstoffarmen Luft des Hochgebirges gezeigt hatte. —

Abgesehen von der Atemgröße ist auch die jeder Arbeit folgende Steigerung des Sauerstoffverbrauches während der ersten Ruheminuten als Ausdruck der Erschöpfung beachtenswert.

Eine lange Dauer und erhebliche Werte der Steigerung des Verbrauches in der Ruheperiode nach der Arbeit fanden Zuntz und Hagemann nach mehrstündiger anstrengender Arbeit bei Pferden. Das gleiche Ergebnis hatten auch Porges und Přibram[2]) nach vielstündiger Arbeit beim Hunde. Für den Menschen liegen Nachwirkungsversuche vor von Speck[3]) und Loewy[4]) nach kurzer, aber sehr ermüdender Arbeit, ferner von Katzenstein[5]), in denen die voraufgegangene Arbeitsleistung nicht so erschöpfend war und dementsprechend die nachfolgende Stoffwechselsteigerung geringer.

Mit den uns hier interessierenden Verhältnissen der Unterernährung stehen die Versuche von Zuntz und Lehmann[6]) an einem hungernden Menschen in näherer Beziehung. Hier war die Steigerung des Sauerstoffverbrauches in der Ruheperiode nach der Arbeit besonders erheblich. „Während (S. 192) die Nachwirkung der Arbeit zur Zeit der normalen Ernährung in 7 Min. vollkommen vorüber ist, dauert dieselbe in den späteren Hungertagen viel länger. Am 6. Hungertage zeigt die

---

[1]) Durig und Zuntz, Beiträge z. Physiol. d. Menschen im Hochgebirge. Trav. du labor. scient. internat. du Mont Rosa 1903. Turin 1904.

[2]) Porges und Přibram: Über den respiratorischen Stoffwechsel nach ermüdender Arbeit. Diese Zeitschr. **3**, 453, 1907.

[3]) Speck, Arch. f. klin. Med. **45**, 461.

[4]) Loewy, Die Wirkung ermüdender Muskelarbeit auf den respirat. Stoffwechsel, Arch. f. d. ges. Physiol. **49**, 405.

[5]) Katzenstein, Arch. f. d. ges. Physiol. **49**, 330, 1891 (spez. S. 357 ff.).

[6]) Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virchows Arch. **131**, Supplementband S. 93.

$13^1/_2$ Min. nach Schluß der Arbeit begonnene und 12 Min. dauernde Probenahme noch einen Sauerstoffverbrauch von 258,4 ccm gegen 196,5 ccm vor der Arbeit.“ Auch nach den ersten zwei Mahlzeiten, die aber natürlich noch nicht imstande waren, die Reservevorräte des Organismus wesentlich zu erhöhen, war die lang andauernde Stoffwechselsteigerung nach der Arbeit noch recht erheblich.

Im Gegensatz hierzu ist die Nachwirkung bei Loewy verhältnismäßig gering. Gegenüber einem Normalwert von im Mittel 187 ccm sind die Ruhewerte nach der Arbeit folgende: In Versuch 1: 11 Min. nach der Arbeit: 194,8 ccm, 18 Min. danach 198,1 ccm. Die Steigerung beträgt also nur 7,8 bzw. 11,1 ccm. In Versuch 2 ergab die Atemluftprobe nach 11 und nach 36 Min. keine merkbare Steigerung mehr. In Versuch 3 war der Wert nach 10 Min. 198,7 ccm, nach 26 Min. 188 ccm, also ebenfalls eine minimale Steigerung. Bei Loewy hat also der mangelhafte Ernährungszustand im Gegensatz zum absoluten Hungerzustande keine größere Steigerung des Sauerstoffverbrauches in der Nachwirkungsperiode zur Folge gehabt. Die Erklärung hierfür liegt in dem reichlichen Vorhandensein von Kohlenhydraten in der Nahrung, deren Inanspruchnahme für die Bedürfnisse des Umsatzes sich aus der Höhe der respiratorischen Quotienten ergibt. Diese lagen bei Loewy während der Arbeit zwischen 0,83 und 0,90, während sie bei dem Zuntz-Lehmannschen Hungerer 0,74 bis 0,77 betrugen.

Bei weitem intensiver als Mangel an Nährstoffen wirkt ungenügende Zufuhr von Sauerstoff auf ein langes Fortdauern der Stoffwechselsteigerung in die Nachperiode der Arbeit hinein.

Unter für die Versorgung der Muskeln mit Sauerstoff besonders ungünstigen Bedingungen haben Durig, von Schrötter und Zuntz die Nachwirkung sehr anstrengender Arbeit studiert. Ihre Versuche sind auf Teneriffa ausgeführt. Hier stiegen bei Durig, dem kräftigsten, die Sauerstoffwerte bei

Ruheversuchen, die vor und nach der Arbeit vorgenommen wurden, von 237 bis 269, im Mittel 253 ccm vor der Arbeit auf im Mittel 285 ccm 10 Min. nach der Steigarbeit. 32 Min. nach dieser betrugen sie noch 272 ccm, ebensoviel auch noch 57 Min. nach der Arbeit und 87 Min. nach derselben 268 ccm. Dabei zeigte der respiratorische Quotient keine wesentlichen Schwankungen. Bei Zuntz erhoben sie sich von im Mittel 219 ccm auf 312,7 ccm 18 Min. nach der Arbeit, sie gehen zurück auf 225,2 ccm 37 Min. nach der Arbeit, halten sich auf 239,6 ccm nach 58 Min. und gehen auf 226,1 ccm zurück 91 Min. nach Schluß der Arbeit. Bei von Schrötter sind die Steigerungen derart, daß der Sauerstoffverbrauch, der vor der Arbeit im Mittel 266,5 ccm betrug, 14 Min. nach dieser auf 373,0 ccm emporgerückt war. 24 Min. nach der Arbeit betrug er noch 277,6 ccm, 40 Min. nach der Arbeit 280,7 ccm, 70 Minuten nach derselben 291,8 ccm.

III.

Wir haben in unserer ersten Abhandlung die Frage behandelt, ob und in welchem Umfang die Inanition die Erregung bzw. das Verhalten der Erregbarkeit des Nervensystems beeinflußt. Wir hatten dafür die Reaktion des Atemzentrums zum Maßstabe genommen und zu diesem Zwecke das Verhältnis des Atemvolumens zur Spannung der Kohlensäure der Lungenalveolen berechnet. — 1916 fanden wir, daß keinerlei Abweichung gegenüber früheren gleichen Bestimmungen an uns festzustellen war und hatten geschlossen, daß die Erregbarkeit durch den geänderten Ernährungszustand nicht gestört war.

Für Loewy lag die Ventilationsgröße pro 1 mm CO_2-Spannung vom Jahre 1888 bis 1916 zwischen 101 ccm und 126 ccm; sie betrug 1888 109 ccm, 1914 126 ccm, 1916 118 ccm.

Bei Zuntz war sie weniger gleichmäßig; sie lag 1888 bei 116 ccm, 1916 gleichfalls bei 116 ccm. Aber dazwischen lag sie stets höher und stieg 1895/96 zu 170 ccm hinauf.

Die neuen Versuche aus 1917 geben ebenfalls Material zur Erörterung dieser Frage. In Stab 20 der Tabellen II und VI ist die Alveolartension der Kohlensäure angegeben, in Stab 4 das Atemvolumen. Daraus berechnet sich die in Stab 21 angegebene Ventilation pro mm CO_2-Spannung. Diesmal zeigt sich in der Versuchsreihe an Loewy im Gegensatz zu 1916, daß in dem Stadium hochgradiger Inanition verbunden mit abnormem Eiweißzerfall die Ventilation pro mm Kohlensäuretension wesentlich gesteigert ist. Alle Werte liegen weit über dem bei Loewy in früheren Jahren beobachteten Maximum von 126 ccm, nämlich zwischen **146** und **175** ccm, mit einem Mittel von **159** ccm. Nachdem in wenigen Tagen durch reichliche Butterzufuhr der Stoffumsatz und speziell auch der Eiweißzerfall zur Norm zurückgeführt sind, ist auch das Verhältnis von Kohlensäurespannung zu Lungenventilation das normale geworden. Auf 1 mm CO_2-Spannung kommen nun nur noch **119** bis **133** ccm, im Mittel = **124** ccm Ventilationsgröße.

Bei Zuntz, dessen Stoffwechsel nicht gestört war, liegen auch die Ventilationswerte pro mm CO_2 innerhalb der früher gefundenen Grenzen, nämlich **102** bis **144** ccm, mit einem Mittel von **125** ccm.

Zur Würdigung dieser Tatsachen möchten wir auf die schon erwähnten Versuche von Lehmann und Zuntz an zwei hungernden Menschen zurückgreifen. Dort findet sich S. 50 in Tabelle V das nötige Material, um für den Hungerer Cetti die Erregungsverhältnisse des Atemzentrums zu messen. Wir berechnen die Versuche in der Weise, daß wir den schädlichen Raum entsprechend Loewys früheren Messungen zu 140 ccm annehmen[1]). Dann würde sich die Kohlensäuretension im ersten Versuch an Cetti bei noch normaler Ernährung wie folgt berechnen:

[1]) Von Durig und Zuntz zusammen mit Douglas (diese Zeitschr. 39, 454, 1912) ausgeführte Versuche haben gezeigt, daß wenigstens bei Körperruhe die so berechneten Werte mit der nach Haldane direkt bestimmten alveolaren Kohlensäurespannung befriedigend übereinstimmen.

Die mittlere Atemtiefe betrug 460,1 ccm,
davon entstammen, nach Abzug von 140,0 „ für den Inhalt des schädlichen Raumes 320,1 ccm den Lungenalveolen. Es entfallen bei 3,779 % in der ausgeatmeten Luft auf einen Atemzug von 460,1 ccm 17,387 ccm CO_2. Im schädlichen Raum ist ebensoviel wie in der Inspirationsluft, also 0,04 % enthalten, das sind im ganzen 0,056 ccm. Diese vom Kohlensäuregehalt der ausgeatmeten Luft abgezogen, gibt 17,331 ccm in 320,1 ccm Alveolarluft. Es kommen also auf 100 ccm der letzteren 5,41 ccm CO_2. Der Luftdruck betrug (reduziert auf 0°) 760,04 mm, davon geht ab die Wasserdampftension bei 34° = 40 mm. Es beträgt also der Gasdruck 720 mm, davon sind 5,41 % CO_2, das sind 38,95 mm. Dividieren wir hiermit in das Minutenvolum von 6257 ccm, so ergibt sich, daß auf 1 mm CO_2-Spannung geatmet wurden: 154,5 ccm Luft.

Beim nächsten Versuche, 23 Stunden nach der letzten Nahrung, berechnet sich auf dieselbe Weise die geatmete Menge auf 1 mm CO_2-Spannung zu 145,2 ccm.

Der 2. Hungertag ergab 33,77 mm CO_2-Spannung in der Alveolarluft 177,6 ccm auf 1 mm.

Der 9. Hungertag ergab 29,01 mm CO_2-Spannung in der Alveolarluft 235,0 ccm auf 1 mm.

Der 10. Hungertag ergab 30,20 mm CO_2-Spannung in der Alveolarluft 204,2 ccm auf 1 mm.

Der 11. Hungertag ergab 28,70 mm CO-Spannung in der Alveolarluft 221,0 ccm auf 1 mm.

Nach Wiederbeginn der Ernährung fand sich

am 23. März im nüchternen Zustand 33,32 mm in der Alveolarluft 163,7 ccm auf 1 mm,

am 28. März im nüchternen Zustand 35,95 mm in der Alveolarluft 158,8 ccm auf 1 mm,

am 5. April im nüchternen Zustand 37,04 mm in der Alveolarluft 165,8 ccm auf 1 mm.

Diese Änderungen der Ventilationsgröße im Hunger verlaufen in gleicher Weise wie die Werte bei Loewy im Juli 1917. Für die Deutung kommen hier nur zwei Möglichkeiten in Betracht, entweder ist die Erregbarkeit gesteigert oder es

zirkulieren abnorme Reizstoffe für das Atemzentrum im Blute. Die letztere Annahme ist für vollständigen Hunger die wahrscheinlichere. Wissen wir doch, daß im Hunger ähnlich wie bei kohlenhydratfreier Kost und bei Diabetikern Oxybuttersäure im Harn auftritt. Beim Hungerer Cetti ergaben die Versuche von Fr. Müller vom 2. Tage ab sehr starke Eisenchloridreaktion und täglich 0,56 bis 0,78 g Aceton. Genauere Bestimmungen der Ausscheidung von β-Oxybuttersäure haben Brugsch und Hirsch[1]) an einer hungernden Frau, Benedict[2]) an dem Hungerer Levanzin durchgeführt.

In unseren Fällen von Unterernährung enthielt die Nahrung immer noch verhältnismäßig erhebliche Mengen von Kohlenhydraten, die Bildung von Acetonkörpern ist daher wenig wahrscheinlich.

---

[1]) Brugsch und Hirsch, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1906 3, S. 638.

[2]) Benedict, A Study of Prolonged Fasting. Washington 1915, Tab. 38, S. 283.

An die Mitarbeiter und Leser der „Biochemischen Zeitschrift“.

Die sprunghaft gestiegenen und noch dauernd wachsenden Herstellungskosten für Buchdrucker, Reproduktionsanstalt, Papier, Buchbinder zwingen zu einer Erhöhung des Bandpreises der „Biochemischen Zeitschrift“ auf M. 22.—.

Der Verlag tut diesen Schritt nach langem Zögern ungern und nur dem äußersten Zwang der Verhältnisse folgend. Die Fortführung der wissenschaftlichen Archive unter den stets sich vergrößernden Schwierigkeiten der Kriegszeit hat von vornherein erhebliche, stets zunehmende Opfer des wissenschaftlichen Verlages erfordert. Diese sind gebracht worden und sollen auch ferner im Interesse der Sache nicht gescheut werden.

Um nun auch den ständigen Abnehmern das „Durchhalten“ zu erleichtern, wird die Redaktion in noch höherem Maße als bisher dahin streben, die Zahl der jährlich erscheinenden Bände nicht größer werden zu lassen, als das sachlich unbedingt erforderlich ist. Sie richtet daher an die Mitarbeiter die höfliche Bitte, sich bei ihren Arbeiten größter Kürze zu befleißigen, auf nicht unbedingt notwendige historische Einleitungen, überflüssige Literaturangaben und persönliche Äußerungen zu verzichten, sich für Versuchsprotokolle und methodische Bemerkungen mehr als bisher des Kleindruckes zu bedienen, und jede unnötige Breite zu vermeiden. Die Mitarbeiter werden von vornherein gebeten, künftige auf Kürzung gerichtete Vorschläge des Herausgebers nicht als Eingriff in ihre Rechte, sondern als durch die Umstände zum Besten der Zeitschrift und ihrer Leser als unbedingt geboten zu betrachten.

Berlin, im Oktober 1918. **Herausgeber und Verlag.**

Untersuchungen über die Diffusion von Elektrolyten in Gallerten.

I.

Über die Abhängigkeit des Diffusionsweges von der Konzentration.

Von

Otto von Fürth und **Franz Bubanović.**

(Eingegangen am 5. Juni 1918.)

Mit 3 Figuren im Text.

1.
Einleitung.

Trotzdem die fundamentale Bedeutung des Studiums von Diffusionsvorgängen in Gallerten für den Ablauf physiologischer Vorgänge längst voll erkannt und gewürdigt worden ist, erweisen sich unsere Kenntnisse in bezug auf Erscheinungen dieser Art bei näherem Zusehen als höchst unvollkommen und lückenhaft. Dieser Umstand ist einigermaßen überraschend und erscheint wohl nur dadurch erklärlich, daß, nachdem Nernst die dominierende Bedeutung der Wanderungsgeschwindigkeit von Ionen für die Diffusion dargetan und auch Arrhenius seine Erfahrungen auf diesem Gebiete mitgeteilt hatte, das Interesse der physikalischen Chemiker für Vorgänge dieser Art, die ja im wesentlichen hinlänglich aufgeklärt schienen, eine starke Abnahme erkennen ließ. Was nun speziell die Vorgänge in Gallerten betrifft, die in erster Linie die physiologischen Chemiker interessieren, hielt man sich auf der einen Seite, wenn auch sehr mit Unrecht, für berechtigt, die bei der Diffusion in Flüssigkeiten gesammelten Erfahrungen ohne weiteres auch auf Gallerten zu übertragen. Auf der anderen Seite machten

sich bei Versuchen, die Diffusionskoeffizienten in eine Gallerte eindringender Substanzen zu ermitteln, die praktisch oft unüberwindlichen technisch-analytischen Schwierigkeiten derartiger Untersuchungen in unliebsamer Weise geltend. So ist denn das bisher vorliegende Beobachtungsmaterial tatsächlich recht dürftiger Art[1]).

Dagegen gelingt es bekanntlich in höchst einfacher und dabei sehr genauer Weise, den Diffusionsweg von Substanzen, die in Gallerten eindringen, zu beobachten. Dieses Verfahren ist, soweit wir wissen, zuerst von Bechhold und Ziegler[2]) sowie von Durham[3]) in größerem Umfange systematisch zur Anwendung gebracht worden. Setzen wir z. B. einer heißen Gelatinelösung etwas Kochsalz zu und lassen wir dieselbe sodann in einem Reagensglase erstarren, so können wir, wenn wir die Gallerte mit einer Silbernitratlösung überschichten, das Eindringen dieser letzteren in die Gallerte in bequemster Weise durch Beobachtung der fortschreitenden, scharf begrenzten Chlorsilberzone messend verfolgen. Ebenso wird man das Eindringen einer Säure in mit Lackmus gefärbte Gelatine an der fortschreitenden Zone des Farbenumschlages in deutlichster Weise erkennen. Zwar ist ein derartiges Verfahren zur Berechnung des Diffusionskoeffizienten nicht direkt verwendbar: aber wir dürfen doch im vorhinein annehmen, daß einem höheren Diffusionsvermögen ein längerer Diffusionsweg entspricht, und es liegt zum mindesten nahe, zu erwarten, daß ein eingehenderes Studium bestimmte und definierte Beziehungen des Diffusionsweges zum Diffusionskoeffizienten zutage fördern dürfte.

Sollte dies der Fall sein, so könnte die Beobachtung des Diffusionsweges uns ein Mittel an die Hand geben, um die Ionenbeweglichkeit gewissermaßen zur unmittelbaren Anschauung zu bringen, während uns bisher nur der Weg des elektrochemischen Überführungsversuches einen indirekten

---

[1]) Vgl. die einschlägige Literatur bei H. Bechhold, Die Kolloide in Biologie und Medizin, 1912, 48 u. 96ff..

[2]) H. Bechhold und J. Ziegler, Zeitschr. f. physik. Chem. 56, 105, 1906.

[3]) R. G. Durham, Proc. Roy. Soc. London 78, Serie A, 342, 1906.

Rückschluß auf die Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen gestattet.

Da nun bei Versuchen in dieser Richtung die Abhängigkeit des Diffusionsweges eines Elektrolyten von seiner Konzentration in höchst augenfälliger Weise zutage getreten ist, ergab sich für uns als nächste und unabweisbare Aufgabe, uns über diese Relation ins Klare zu kommen.

Es ist uns nun in der Tat, wie wir vorausschickend bemerken wollen, gelungen, einen einfachen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen dem Diffusionswege eines in eine Gallerte hineindiffundierenden Elektrolyten und seiner Konzentration festzustellen, und zwar gelangt dieser Zusammenhang in der Gleichung

$$d = mt^{1/2}k^{n}$$

zum Ausdruck, wo d den Diffusionsweg, t die Zeit, k die Konzentration bezeichnet und m sowie n die Bedeutung von Konstanten besitzen.

2.

Bisherige Auffassung des Problemes.

Daß beim Eindringen eines Elektrolyten in eine Gallerte der Diffusionsweg von der Konzentration abhängig sein müsse, ist weder selbstverständlich, noch von vornherein einleuchtend a priori sollte man eher das Gegenteil erwarten. Denn denken wir uns etwa längs einer geraden Grenzlinie eine Soldatenkolonne A aufgestellt, die auf ein gegebenes Kommando den Vormarsch beginnt, so wird das Tempo, in dem die Tête der Kolonne vordringt, selbstverständlich vom Tempo der marschierenden Soldaten bedingt sein. Stellen wir uns nun eine andere Soldatenkolonne B vor, die sich von der Kolonne A dadurch unterscheidet, daß die Soldaten in derselben sich in kleineren gegenseitigen Abständen voneinander befinden, so wird die Tête der dichtgedrängten Kolonne B genau so schnell im Feindeslande vorrücken wie die Kolonne A, vorausgesetzt, daß das Marschtempo der Soldaten von vornherein dasselbe ist und daß die Soldaten nicht etwa so dichtgedrängt marschieren, daß sie einander beim Gehen behindern oder vorwärtsstoßen. Selbstverständlich wird die absolute Zahl von Soldaten, die im Laufe einer Minute etwa ein 10 Meter langes Stück

der Grenzlinie passieren, bei der dichten Kolonne B eine größere sein wie bei der schütteren Kolonne A. In bezug auf das Tempo jedoch, mit dem die Tête im Feindeslande vordringt, wird die Kolonne A mit der Kolonne B durchaus gleichen Schritt halten.

Auf die diffundierenden Moleküle übertragen, kommt nun eine derartige Betrachtungsweise im Fickschen Gesetze zum Ausdrucke:

$$dm = kq \frac{dc}{ds} dt,$$

wo dm die diffundierende Menge, k den Diffusionskoeffizienten (Diffusionskonstante), q den Querschnitt, $\frac{dc}{ds}$ das Diffusionsgefälle und dt die Zeit bedeutet.

Nernst[1]) bemerkt nun allerdings in bezug auf dieses Gesetz, die spätere eingehende Prüfung desselben[2]) habe zu dem Resultate geführt, daß es nur annähernde Gültigkeit insofern beanspruchen darf, als der Diffusionskoeffizient im allgemeinen mit der Konzentration sich mehr oder minder ändert.

Nun ist aber auch in der Nernstschen Diffusionsformel für stark verdünnte Lösungen kein Raum für eine Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der Konzentration enthalten. „Messen wir", sagt Nernst[3]), „molekulares Leitungsvermögen, die Ionenbeweglichkeiten, Diffusionskoeffizient und Gaskonstante nach einem konsequent durchgeführten Maßsystem, so wird einfach $\lambda = U + V$ und $\frac{1}{D} = \left(\frac{1}{U} + \frac{1}{V}\right) \frac{1}{RT}$. Während also das molekulare Leitungsvermögen einfach die Summe der Ionenbeweglichkeiten beträgt, ist der reziproke Werk des Diffusionskoeffizienten proportional der Summe der reziproken Werte der Beweglichkeiten, also ebenfalls eine additive Eigenschaft."

Gibt man der Nernstschen Formel die gleichbedeutende Fassung $D = RT \frac{UV}{U + V}$, so ersieht man, daß dem Ausdrucke

---

[1]) Nernst, Theoretische Chemie, 1893, 142.

[2]) Vgl. besonders Scheffer, Zeitschr. f. physik. Chem. 2, 190, 1888.

[3]) l. c. S. 313.

$\frac{UV}{U+V}$ die Bedeutung eines Proportionalitätsfaktors zur Berechnung des Diffusionskoeffizienten zukommt.

Nun hat weiterhin Wiedeburg[1]) im Anschluß an Untersuchungen von Bose eine Formel für das Diffusionsvermögen für Lösungen beliebiger Konzentrationen abgeleitet:

$$D_c = RT\left(\frac{2\,UV}{U+V} - W\right)\left(1+\frac{4c}{k}\right)^{-1/2} + W,$$

wo U die Wanderungsgeschwindigkeit des Kations, V diejenige des Anions, W diejenige des Moleküles als solchen, ferner c die Konzentration, k die Dissoziationskonstante[2]) bedeutet.

Wie wir sehen, kann man hier überhaupt von keiner Diffusionskonstanten reden, da sich der D_c-Wert in ziemlich komplizierter Weise mit der Konzentration ändert. Wenn c sehr klein wird und sich dem Nullwerte nähert, geht obige Formel in den Grenzwert des Diffusionsvermögens bei unendlich großer Verdünnung $D_\infty = RT \cdot \frac{2\,UV}{U+V}$, sonach in die einfache Nernstsche Fassung über.

Bereits früher hat sich jedoch Arrhenius[3]) mit der Frage der Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der Konzentration eingehend beschäftigt.

Nach seiner Auffassung ist die Diffusion eine Folge des osmotischen Druckes. Lassen wir eine Zuckerlösung und sodann eine solche von doppelter Konzentration in Wasser hineindiffundieren, so erscheint der osmotische Druck in letzterem Falle verdoppelt. Da aber die doppelte treibende Kraft sich auf die doppelte Anzahl von Molekülen verteilen muß, sollte die Geschwindigkeit der letzteren in beiden Fällen die gleiche sein, d. h. der Diffusionskoeffizient sollte sich als von der Konzentration unabhängig erweisen.

Tatsächlich sind aber Abweichungen zu bemerken. Dieselben sind einerseits dadurch bedingt, daß die Reibung der Moleküle sich mit der Konzentration ändert. Andererseits

---

[1]) O. Wiedeburg, Zeitschr. f. physik. Chem. **30**, 586, 1899.

[2]) Nach Höber (Physik. Chem. III. Aufl., 512) ist die Diffusionsgeschwindigkeit im allgemeinen um so kleiner, je kleiner der Dissoziationsgrad ist.

[3]) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chem. **10**, 51, 1892.

ergeben sich aber Abweichungen aus dem Umstande, daß der osmotische Druck nur für ideale Gase der einfachen Relation $\pi = RTc$ entspricht. Sonst gilt tatsächlich die Relation $\pi = RTc + Bc^2$ (wo π den osmotischen Druck, R die Gaskonstante, T die absolute Temperatur, c die Konzentration und B eine Konstante bezeichnet). Die Bedeutung dieser letzteren ist folgende: Denken wir uns z. B. Wasser über eine Zuckerlösung geschichtet, so wird ein an der Grenze beider liegendes Zuckerteilchen von den Wasserteilchen mit der Kraft P nach oben gezogen, gleichzeitig jedoch von den anderen Zuckerteilchen mit der Kraft p nach unten zu festgehalten. Es folgt daher dem Zuge der Kraft $P - p$ nach oben. Als ein Maß dieser Anziehungskraft erscheint eben die Konstante B, die ein positives oder negatives Vorzeichen führen kann.

Arrhenius hat nun zwischen der Diffusionskonstanten bei der Konzentration c (D_c) und der Diffusionskonstanten bei unendlicher Verdünnung D_∞ mit guter Übereinstimmung zwischen Theorie und Beobachtung die Relation abgeleitet:

$$D_c = D_\infty \left(1 + \frac{2\,Bc}{RT}\right)\left(1 - \frac{\alpha c}{2}\right)^2 .$$

In dieser Formel hat die Konstante B die vorerwähnte Bedeutung; α ist eine Konstante für die Reibung.

Arrhenius fand für manche der von ihm untersuchten Substanzen eine Zunahme der Diffusionskonstanten D_c mit der Konzentration (so für Salzsäure und Kalilauge), für andere Substanzen jedoch [Essigsäure, Natronlauge, Rohrzucker[1])] eine Abnahme.

Auch Scheffer[2]) hatte bei seinen praktischen Beobachtungen über die Diffusion in Wasser den Diffusionskoeffizienten von der Konzentration abhängig gefunden, und zwar hatte sich mit steigender Konzentration für HCl ein deutlicher Anstieg, für NaCl und KCl keine merkliche Änderung, für

---

[1]) Auch Öholm (Zeitschr. f. physik. Chem. **70**, 378) hat gefunden, daß der Diffusionskoeffizient des Zuckers mit steigender Konzentration stark abnimmt.

[2]) Scheffer, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 788, 1882; **16**, 1963, 1883; Zeitschr. f. physik. Chem. **2**, 390, 1888. — Vgl. Ostwald, Lehrb. d. allg. Chemie, II. Aufl., 1910, **1**, 674 ff.

$NaNO_3$, $Na_2S_2O_7$ und namentlich für $AgNO_3$ eine Abnahme herausgestellt.

Eine Abnahme des Diffusionskoeffizienten mit zunehmender Konzentration ist ferner von Thovert für den Äthylalkohol, den Rohrzucker, das Kaliumnitrat, das Kaliumsulfat, das Kupfersulfat, das Silbernitrat und das Zinksulfat, von Öholm für die Essigsäure, das Kaliumchlorid, das Kaliumhydroxyd, das Natriumhydroxyd und den Rohrzucker beobachtet worden [1]).

Die angeführten Arbeiten betreffen fast insgesamt die Feststellung des Diffusionskoeffizienten, ohne auf den Diffusionsweg Rücksicht zu nehmen.

Schließlich wäre anzuführen, daß zwar Graham [2]) die Diffusionsgeschwindigkeit von Salzen von der Anfangskonzentration unabhängig gefunden hat, während Vanzetti [3]) bei der Diffusion von HCl, HBr, HJ und HNO_3 in 5 $^0/_0$iger Gelatine den Diffusionsweg mit der Konzentration der Säure wachsen sah.

3.

Die Methode der Beobachtung und die Auswertung der Resultate.

Die Methode unserer Versuche war eine sehr einfache. Ein Beispiel mag dieselbe sowie die Art der Berechnung unserer Beobachtungen veranschaulichen.

Versuch 1.

Diffusion von Kochsalzlösung in Gelatine.

Eine heiße 5 $^0/_0$ige Lösung von Gelatine wurde mit etwas Silbernitratlösung versetzt, in eine Reihe gleichweiter Eprouvetten bis etwa zu $^2/_3$ der Höhe derselben eingegossen und darin erstarren gelassen. Die erstarrten Gallerten wurden mit Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration überschichtet und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Fortschreiten der Chlorsilberzone wurde nach 1, 2, 3 und 4 Tagen durch

---

[1]) Vgl. die Literaturangaben in Landolt-Börnsteins physik.-chem. Tabellen, IV. Aufl., 1912, 133 bis 139.

[2]) Graham, Zeitschr. f. physik. Chem. **50**, 257, 1908 und **59**, 691, 1907.

[3]) Vanzetti, Zeitschr. f. Elektrochem. **20** 517, 1914.

Messung festgestellt und ist in der beifolgenden Tabelle aufgezeichnet.

Diffusionsweg in mm	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet
Dauer des Versuchs	1 Tag		2 Tage		3 Tage		4 Tage	
K								
NaCl 1,0 norm.	33,5	33,0	47,0	46,7	56,5	57,2	65,5	66,0
„ 0,9 „	33,0	32,3	46,0	45,6	55,5	55,9	63,5	64,5
„ 0,8 „	32,0	31,2	45,0	43,9	54,0	53,8	62,5	62,1
„ 0,7 „	31,0	30,6	44,0	43,3	53,0	53,0	61,0	61,2
„ 0,6 „	30,0	29,6	42,5	41,9	50,5	51,3	59,0	59,2
„ 0,5 „	29,0	28,5	41,0	40,3	49,0	49,4	57,0	56,9
„ 0,4 „	28,0	27,1	38,5	38,3	48,0	46,9	54,5	54,2
„ 0,3 „	27,0	25,6	37,0	36,1	45,0	44,2	51,5	51,1
„ 0,2 „	25,0	23,3	34,0	33,1	42,0	40,4	47,5	46,7
„ 0,1 „	21,0	20,1	29,0	28,5	34,5	34,9	39,5	40,2
„ 0,075 „	18,0	18,9	25,5	26,7	30,5	32,8	35,0	37,8
„ 0,050 „	15,0	17,4	20,0	24,5	24,5	30,1	27,5	34,7

Diffusionsgleichung $d = 33{,}02 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}215}$.

In graphischer Darstellung, indem die Konzentration als Abscisse, der Diffusionsweg als Ordinate aufgezeichnet wird, stellen sich die Diffusionskurven, wie Figur 1 zeigt, dar.

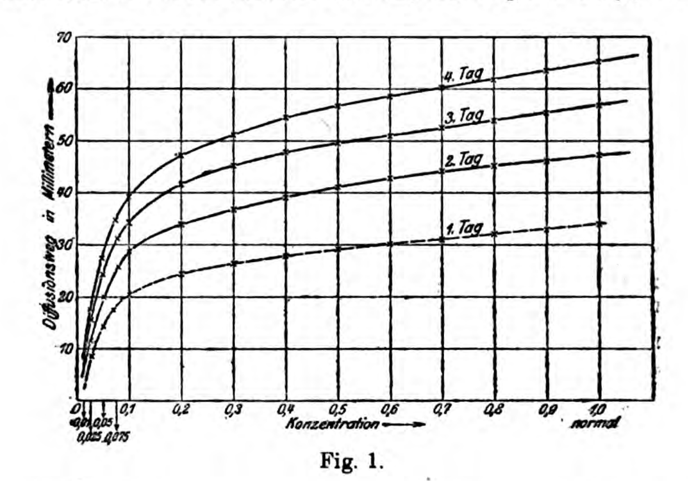


Fig. 1.

Wir berechnen nunmehr einerseits die Logarithmen der Konzentrationswerte (*k*) der angewandten Kochsalzlösungen, andererseits die Logarithmen der beobachteten Diffusionswege (*d*) (auf 2 Dezimalstellen abgekürzt) und tragen die ersteren als Abszisse, die letzteren ale Ordinate auf.

NaCl-Konzentr. k	$\log k$	$t = 1$		$t = 2$		$t = 3$		$t = 4$	
		d	$\log d$	d	$\log d$	d	$\log d$	d	$\log d$
1,0	0,00	33,5	1,53	47,0	1,67	56,5	1,75	65,5	1,82
0,9	−0,05	33,0	1,52	46,2	1,66	55,5	1,74	63,5	1,80
0,8	−0,10	32,0	1,50	45,2	1,65	54,0	1,73	62,5	1,79
0,7	−0,16	31,0	1,49	44,0	1,64	53,0	1,72	61,0	1,78
0,6	−0,22	30,0	1,48	42,5	1,63	50,5	1,70	59,0	1,77
0,5	−0,30	29,0	1,46	41,0	1,61	49,0	1,69	57,0	1,76
0,4	−0,40	28,0	1,45	38,5	1,59	48,0	1,68	54,5	1,74
0,3	−0,52	27,0	1,43	37,0	1,57	45,0	1,65	51,5	1,71
0,2	−0,70	25,0	1,40	34,0	1,53	42,0	1,62	47,5	1,68
0,1	−1,00	21,0	1,32	29,0	1,46	34,5	1,54	39,5	1,60
0,075	−1,12	18,0	1,26	25,5	1,41	30,5	1,48	35,0	1,54
0,050	−1,30	15,0	1,18	20,0	1,30	24,5	1,39	27,5	1,44

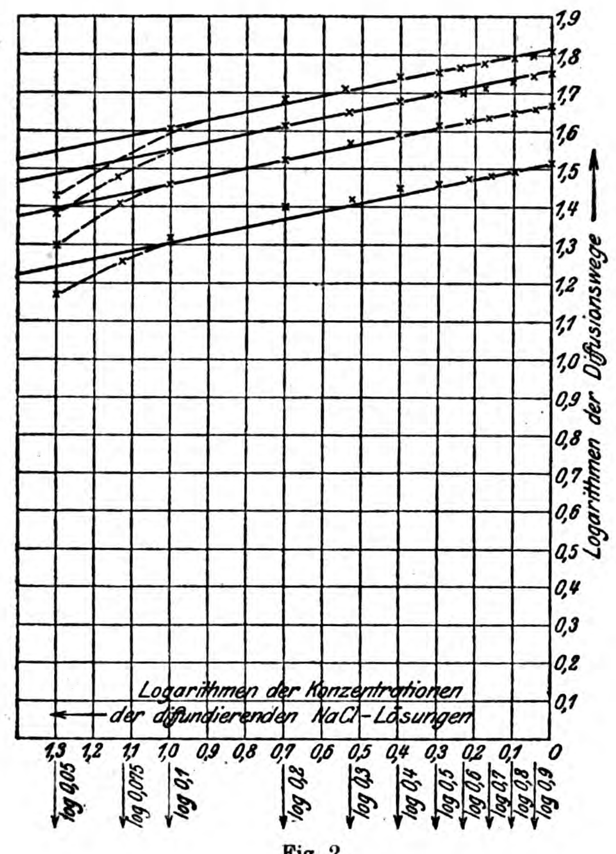


Fig. 2.

Betrachten wir nun die Zeichnung, so sehen wir, daß (wenn wir von den Lösungen mit den niedrigsten Konzentrationen absehen) die gefundenen Punkte sich annäherungsweise in 4 einander parallelen Geraden anordnen, von denen jede einzelne die einem und demselben Zeitwerte zugehörigen Punkte umfaßt.

Jede derartige Gerade entspricht also der Gleichung

$$y = nx + b$$

und, da $y = \log d$ und $x = \log k$ ist,

$$\log d = n \log k + b.$$

Wir bezeichnen nun mit m jenen Diffusionsweg (in Millimetern gemessen), den eine normale Lösung des diffundierenden Elektrolyten in der Zeiteinheit (i. e. in einem Tage) zurückgelegt hat. Wir ziehen gleichzeitig das allgemein anerkannte Stefansche Diffusionsgesetz in Rechnung, das besagt, daß der Diffusionsweg proportional der Wurzel aus der Zeit zunimmt. Die b-Werte für die 4 Geraden unserer Zeichnung, d. h. die Abschnitte, die dieselben auf der Ordinatenachse abschneiden, bedeuten nichts anderes als die Logarithmenwerte der Diffusionswege einer normalen Lösung (in diesem Falle also einer $^{n}/_{1}$-NaCl-Lösung) nach Ablauf der Zeiten t_1, t_2, t_3, t_4. Im Sinne des Stefanschen Gesetzes ist also

$$b = \log (mt^{1/2}) = \log m + \log (t^{1/2});$$

daher $$\log d = \log m + \log (t^{1/2}) + n \log k$$

oder $$d = m t^{1/2} k^n.$$

Diese empirisch ermittelte einfache Gesetzmäßigkeit, deren weitgehende Anwendbarkeit auf die Lösungen von Elektrolyten von uns durch die später anzuführenden Versuche sichergestellt worden ist, besagt also folgendes: Bei der Diffusion einer Elektrolytlösung in eine Gallerte hinein erscheint der Diffusionsweg gegeben als das Produkt aus dem Diffusionsweg m einer normalen Lösung des betreffenden Elektrolyten in der Zeiteinheit, aus der Wurzel der Diffusionszeit und aus der n-ten Potenz der Konzentration.

Im obigen Ausdrucke erscheinen d, t und k als Variable. m und n als Konstanten. In unseren Versuchen wird d in Millimetern, t in Tagen, k in Normallösungseinheiten gemessen.

Für $t = 1$ wird $d = m k^n$ oder $\log d = n \log k + \log m$. Es ist dies die allgemeine Gleichung einer Geraden

$$y = ax + b,$$

wo $\quad y = \log d, \quad x = \log k, \quad a = n \quad$ und $\quad b = \log m.$

Die geometrische Bedeutung der Konstanten m ist durch die Strecke gegeben, die die Gerade auf der Ordinaten abschneidet ($m = \text{num} \log b$), n jedoch durch den Winkel, unter dem die Gerade die Abszissenachse schneidet ($n = tg\alpha$).

Die Konstanten m und n müssen bei jedem Versuche neu ermittelt werden, da dieselben von der jeweiligen Natur der Gallerte abhängig sind.

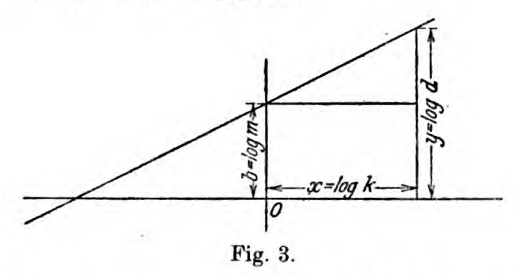


Fig. 3.

Da der Verlauf einer Geraden ja durch Feststellung zweier Punkte ihres Verlaufes bestimmt ist, genügt zur approximativen Berechnung von m und n die einmalige gleichzeitige Beobachtung zweier Diffusionswege d_1 und d_2, die zwei verschiedenen Konzentrationen k_1 und k_2 des diffundierten Elektrolyten entsprechen, und zwar kann diese Beobachtung in einem beliebigen Zeitpunkte erfolgen.

$$d_1 = m t^{1/2} k_1^n \qquad d_2 = m t^{1/2} k_2^n$$

$$\frac{d_2}{d_1} = \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n \qquad \log d_2 - \log d_1 = n (\log k_2 - \log k_1)$$

$$n = \frac{\log d_2 - \log d_1}{\log k_2 - \log k_1}$$

und daraus

$$m = \frac{d_1}{t^{1/2} k_1^n} = \frac{d_2}{t^{1/2} k_2^n}.$$

Zur genaueren Ermittelung von m und n werden dieselben aus möglichst zahlreichen Einzelbeobachtungen in analoger Weise als Mittelwert berechnet, z. B.

für $t = 1$ $k_2 = 1{,}0$, $k_1 = 0{,}10$, $d_2 = 33{,}5$, $d_1 = 21{,}0$ . . $n = 0{,}203$,

„ $t = 2$ $k_2 = 1{,}0$, $k_1 = 0{,}10$, $d_2 = 47{,}0$, $d_1 = 29{,}0$ . . $n = 0{,}210$,

„ $t = 3$ $k_2 = 1{,}0$, $k_1 = 0{,}10$, $d_2 = 56{,}5$, $d_1 = 34{,}5$ . . $n = 0{,}214$,

„ $t = 4$ $t_2 = 1{,}0$, $k_1 = 0{,}10$, $d_2 = 65{,}5$, $d_1 = 39{,}5$ . . $n = 0{,}220$.

. . . .

Als Mittelwert aus einer größeren Zahl von Beobachtungen ergab sich so: $n = 0{,}215$.

Auf Grund dieses n-Wertes wurde nun m nach der Formel $m = \frac{d}{t^{1/2} k^n}$ ermittelt, z. B.:

$k = 1{,}0$, $t = 1$, $d = 35{,}5$ . . . . . $m = 33{,}5$
$k = 0{,}1$, $t = 1$, $d = 21{,}0$ . . . . . $m = 34{,}5$

$k = 1{,}0$, $t = 2$, $d = 47{,}0$ . . . . . $m = 33{,}3$
$k = 0{,}1$, $t = 2$, $d = 29{,}0$ . . . . . $m = 33{,}7$

$k = 1{,}0$, $t = 3$, $d = 56{,}5$ . . . . . $m = 33{,}4$
$k = 0{,}1$, $t = 3$, $d = 34{,}5$ . . . . . $m = 32{,}4$

$k = 1{,}0$, $t = 4$, $d = 65{,}5$ . . . . . $m = 32{,}4$
$k = 0{,}1$, $t = 4$, $d = 39{,}5$ . . . . . $m = 32{,}5$

. . . .

Aus einer größeren Zahl derartiger Berechnungen ergab sich als Mittelwert: $m = 33{,}02$.

Als Schlußresultat ergab sich also endlich in unserem Beispiele die „Diffusionsgleichung“

$$d = 33{,}02 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}215}.$$

Die gute Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Berechnung ergibt sich aus unserer ersten Tabelle (Seite 272), wo neben jedem einzelnen beobachteten Diffusionsweg der aus vorstehender Diffusionsgleichung berechnete Zahlenwert sich vorfindet.

4.

Weitere Versuche.

Versuch 2.

Diffusion von Salzsäure in kongorothaltiger 2%iger Agaragar-Gallerte.

Diffusionsweg in Millimetern	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet
Dauer des Versuches	1 Tag		2 Tage		3 Tage	
HCl 0,005 norm.	22,0	21,9	31,0	30,9	38,0	37,9
„ 0,010 „	25,0	26,0	34,0	36,8	45,5	45,0
„ 0,02 „	30,5	30,9	43,0	43,7	53,0	53,5
„ 0,05 „	38,0	38,9	55,0	55,0		
„ 0,10 „	45,5	46,3	63,5	63,3		
„ 0,20 „	52,5	55,0				

Diffusionsgleichung $82{,}2 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}25}$.

Versuch 3.

Diffusion von Salzsäure in 2%igem Agaragar (phenolphthaleinhaltig, mit Alkali bis zur Rotfärbung versetzt).

Diffusionsweg in Millimetern	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet
Dauer des Versuches	1 Tag		2 Tage		3 Tage	
HCl 0,005 norm.	21,0	21,9	29,5	31,0	34,5	38,0
„ 0,010 „	26,0	25,3	35,5	35,8	44,0	44,7
„ 0,02 „	31,0	29,2	42,0	41,2	53,0	50,5
„ 0,05 „	37,0	35,2	52,0	49,8	67,0	61,0
„ 0,10 „	43,0	40,6	58,0	57,5		
„ 0,20 „	47,5	47,0	66,0	66,5		

Diffusionsgleichung $65{,}2 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}206}$.

Versuch 4.

Diffusion von HCl, NaCl, KCl, NH_4Cl, LiCl in 2%igem silbernitrathaltigen Agaragar.

Konzentration der Lösung = k	Dauer des Versuches	n/1		n-3/4		n-1/2		n-1/4		Diffusionsgleichung
		Diffusionsweg in Millimetern								
	Tage	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	
NaCl	$t=1$	43,0	42,0	41,0	40,5	39,0	38,6	36,0	35,5	$d = 41,96 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	59,0	59,3	56,5	57,3	54,5	54,5	51,0	50,2	
	$t=3$	71,0	72,6	69,0	70,2	66,0	66,8	61,5	61,5	
HCl	$t=1$	55,0	55,5	52,0	52,9	50,0	50,2	45,5	46,2	$d = 54,53 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	76,5	77,2	73,0	74,6	69,0	71,0	66,5	65,4	
	$t=3$	—	94,6	—	91,4	85,0	87,1	75,5	80,1	
KCl	$t=1$	46,0	45,2	44,0	43,6	42,5	41,6	38,5	38,2	$d = 45,15 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	64,0	63,9	61,0	61,7	59,0	58,9	54,0	54,1	
	$t=3$	77,0	78,2	74,0	75,5	71,0	71,9	66,0	66,2	
NH_4Cl	$t=1$	46,0	45,2	44,0	43,6	42,0	41,6	38,0	38,2	$d = 45,15 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	63,5	63,9	61,0	61,7	58,5	58,9	54,0	54,1	
	$t=3$	76,5	78,2	74,0	75,5	71,0	71,9	65,0	66,2	
LiCl	$t=1$	40,0	39,1	39,0	37,8	37,5	36,0	34,5	33,1	$d = 39,08 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	55,0	55,3	54,0	53,4	52,0	50,9	48,0	46,8	
	$t=3$	66,0	67,7	64,5	65,4	62,0	62,3	57,0	57,3	

Versuch 5.

Diffusion von NaCl, KBr, KJ, $MgCl_2$ und $ZnCl_2$ in 2%igem silbernitrathaltigen Agaragar.

Konzentration der Lösung = k	Dauer des Versuches	n/1		n-3/4		n-1/2		n 1/4		Diffusionsgleichung
		Diffusionsweg in Millimetern								
	Tage	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	
NaCl	$t=1$	45,5	45,0	44,0	43,5	42,0	41,4	39,0	38,0	$d = 45,0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	62,5	63,6	60,0	61,5	58,0	58,6	54,5	53,9	
	$t=3$	76,0	77,9	73,5	75,0	71,0	71,7	66,0	66,0	
KBr	$t=1$	48,5	48,0	47,0	46,4	46,0	44,0	42,5	40,6	$d = 48,0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	68,0	67,9	66,5	65,6	63,0	62,5	58,0	57,5	
	$t=3$	84,0	83,0	79,0	80,0	75,5	76,5	70,0	70,0	
KJ	$t=1$	50,5	50,0	48,0	48,0	45,5	46,0	42,5	42,0	$d = 50,0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	70,5	70,7	66,5	68,0	63,5	65,0	59,0	59,9	
	$t=3$	85,5	86,6	80,0	83,6	76,0	79,0	71,0	73,0	
$MgCl_2$	$t=1$	41,0	41,0	40,0	39,6	38,0	37,7	35,5	34,7	$d = 41,0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	56,0	58,0	54,5	56,0	51,5	53,0	49,5	49,0	
	$t=3$	68,5	71,0	66,0	68,6	63,0	65,0	60,0	60,0	
$ZnCl_2$	$t=1$	40,0	40,0	38,5	38,6	37,0	36,8	34,0	33,8	$d = 40,0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	55,0	56,6	53,0	54,6	51,0	52,0	48,0	47,9	
	$t=3$	66,0	69,0	64,0	66,0	61,5	63,0	57,5	58,0	

Versuch 6.

Diffusion von Salzsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure, Essigsäure und Oxalsäure in 2%igem phenolphthalein- und alkalihaltigen Agaragar.

Konzentration der Lösung = k	Dauer des Versuches	$^{n}/_{1}$		n-$^{3}/_{4}$		$^{n}/_{2}$		$^{n}/_{4}$		Diffusionsgleichung
		Diffusionsweg in Millimetern								
	Tage	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	
Salzsäure	$t=1$	51,5	51,5	49	48,9	46,0	45,5	42,0	40,1	$d = 51{,}5 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,18}$
	$t=2$	72,0	72,8	68	69,2	64,0	64,3	59,0	56,8	
	$t=3$	88,0	89,2	84	84,7	79,0	78,7	70,0	69,5	
Schwefelsäure	$t=1$	63,0	—	48	—	46,0	—	42,0	—	Atypisches Verhalten, Diffusionsgleichung läßt sich nicht berechnen
	$t=2$	76,0	—	68	—	64,0	—	59,0	—	
	$t=3$	86,0	—	74	—	67,0	—	60,0	—	
Phosphorsäure	$t=1$	30,0	30,0	29	28,5	27,0	26,5	24,0	23,4	$d = 30{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,18}$
	$t=2$	42,0	42,4	40	40,3	37,5	37,5	33,0	33,0	
	$t=3$	52,0	51,9	49	49,3	46,0	45,7	40,0	40,5	
Ameisensäure	$t=1$	—	—	—	—	32,0	31,3	28,0	27,7	$d = 35{,}5 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,18}$
	$t=2$	—	—	—	—	43,0	44,3	38,0	39,1	
	$t=3$	—	—	—	—	53,0	54,3	46,0	47,9	
Essigsäure	$t=1$	31,5	31,0	30	29,5	28,0	28,0	25,0	24,1	$d = 31{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,18}$
	$t=2$	43,0	43,8	42	41,6	39,0	39,7	33,5	34,2	
	$t=3$	53,0	53,7	51	50,9	48,0	47,4	42,0	41,8	
Oxalsäure	$t=1$	40,0	38,0	36	36,1	33,5	33,6	31,0	29,6	$d = 38{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,18}$
	$t=2$	53,0	53,8	49	51,0	46,0	47,4	42,0	41,9	
	$t=3$	63,0	65,0	60	62,0	56,0	58,0	51,0	51,0	

Versuch 7.

Diffusion von HCl, H_2SO_4, $H_2C_2O_4$, NaCl, $(NH_4)_2SO_4$, K_2SO_4, $MgSO_4$ und $ZnSO_4$ in 2%igem silbernitrat- und bariumnitrathaltigen Agaragar.

Konzentration der Lösung = k	Dauer des Versuches	$^{n}/_{1}$		n-$^{3}/_{4}$		n-$^{1}/_{2}$		n-$^{1}/_{4}$		Diffusionsgleichung
		Diffusionsweg in Millimetern								
	Tage	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	
NaCl	$t=1$	47,0	47	45,0	46	44,0	43	41,0	40	$d = 46{,}75 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	65,0	66	63,0	64	61,0	61	57,0	56	
	$t=3$	85,0	81	78,0	77	74,0	75	68,0	69	
HCl	$t=1$	58,0	57	55,0	55	53,0	50	48,0	48	$d = 56{,}61 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	81,0	80	77,0	77	74,0	74	66,5	68	
	$t=3$	98,0	98	93,5	95	89,0	90	81,0	83	
$H_2C_2O_4$	$t=1$	30,0	29	28,5	28	27,0	27	25,0	25	$d = 29{,}24 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$
	$t=2$	42,0	41	40,0	40	38,0	38	36,0	35	
	$t=3$	50,0	51	47,5	49	45,0	47	42,0	43	

Versuch 7 (Fortsetzung).

Konzentration der Lösung $= k$	Dauer des Versuches	$^{n}/_{1}$		$n\text{-}^{3}/_{4}$		$n\text{-}^{1}/_{2}$		$n\text{-}^{1}/_{4}$		Diffusionsgleichung
		Diffusionsweg in Millimetern								
	Tage	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	
H_2SO_4 . .	$t=1$	51,5	—	37,0	—	31,0	—	28,0	—	Atypisches Verhalten, Diffusionsgleichung nicht ableitbar
	$t=2$	63,0	—	48,0	—	43,0	—	37,0	—	
	$t=3$	72,5	—	57,0	—	51,0	—	45,0	—	
$(NH_4)_2SO_4$.	$t=1$	35,0	—	33,0	—	28,0	—	24,0	—	dto.
	$t=2$	43,0	—	41,0	—	37,0	—	33,5	—	
	$t=3$	53,0	—	50,0	—	45,5	—	39,0	—	
K_2SO_4 . .	$t=1$	58,0	—	47,0	—	31,0	—	23,0	—	dto.
	$t=2$	69,0	—	53,0	—	41,0	—	32,0	—	
	$t=3$	76,0	—	69,0	—	48,5	—	39,0	—	
$MgSO_4$ . .	$t=1$	34,0	—	30,0	—	21,0	—	19,0	—	dto.
	$t=2$	43,0	—	40,0	—	29,0	—	27,0	—	
	$t=3$	47,0	—	45,0	—	36,0	—	32,0	—	
$ZnSO_4$ . .	$t=1$	36,0	—	23,0	—	22,0	—	18,0	—	dto.
	$t=2$	51,0	—	34,0	—	31,0	—	26,0	—	
	$t=3$	56,0	—	44,0	—	36,5	—	31,0	—	

Versuch 8.

Diffusion von NaCl, NaOH, KOH, NH_4OH und $Ba(OH)_2$ in $2^0/_0$igem phenolphthalein- und silbernitrathaltigen Agaragar.

Konzentration der Lösung $= k$	Dauer des Versuches	$^{n}/_{1}$		$n\text{-}^{3}/_{4}$		$^{n}/_{2}$		$^{n}/_{4}$		Diffusionsgleichung
		Diffusionsweg in Millimetern								
	Tage	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	
NaCl . . .	$t=1$	45,0	45,0	44,0	43,7	42,0	42,0	39,0	39,2	$d=45{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}10}$
	$t=2$	62,0	63,7	60,0	61,8	58,0	59,4	54,0	55,4	
	$t=3$	76,0	78,0	73,5	75,7	71,0	72,7	66,0	67,8	
NaOH . .	$t=1$	50,0	50,0	48,0	48,6	46,0	46,6	43,5	43,5	$d=50{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}10}$
	$t=2$	69,0	70,7	67,0	68,7	65,0	65,3	61,0	61,5	
	$t=3$	84,0	86,8	81,5	84,0	78,0	80,0	74,0	75,0	
KOH . . .	$t=1$	55,0	55,0	53,0	53,0	51,0	51,3	47,0	47,8	$d=55{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}10}$
	$t=2$	77,0	77,8	74,0	75,5	71,0	72,5	67,0	67,7	
	$t=3$	94,0	95,0	90,0	92,5	86,0	88,0	80,0	82,0	
NH_4OH . .	$t=1$	48,5	48,0	47,0	46,6	45,0	44,7	42,0	41,7	$d=48{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}10}$
	$t=2$	66,5	67,8	65,0	65,9	63,0	63,0	58,0	59,0	
	$t=3$	82,0	83,0	79,0	80,7	75,0	77,5	70,0	72,0	
$Ba(OH)_2$.	$t=1$	—	46,0	—	44,6	42,0	42,9	40,0	40,0	$d=46{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}10}$
	$t=2$	—	65,0	—	63,0	58,0	60,0	55,0	56,6	
	$t=3$	—	79,0	—	77,0	72,0	74,0	66,0	69,0	

Versuch 9.

Diffusion von Silbernitrat in 2%igem kochsalzhaltigen Agaragar.

Konzentration der Lösung $= k$	Dauer des Versuches	$^n/_1$		$n\text{-}^3/_4$		$n\text{-}^1/_2$		$n\text{-}^1/_4$		Diffusionsgleichung
		Diffusionsweg in Millimetern								
	Tage	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	
	$t=1$	36,5	35,0	34,5	33,5	32,5	31,6	29	28,4	$d = 35{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}15}$
	$t=2$	50,0	49,5	48,0	47,4	46,0	44,6	40	40,2	
	$t=3$	60,0	60,6	58,0	58,0	55,0	54,6	49	49,2	

Versuch 10.

Diffusion von Erdalkali- und Schwermetallchloriden in silbernitrathaltigem 2%igem Agaragar.

Konzentrat. der Lösung	k	$^n/_1$		$^n/_4$		Diffusionsgleichung
	Dauer des Versuches	Diffusionsweg in Millimetern				
	Tage	gef.	ber.	gef.	ber.	
NaCl . . .	$t=1$	48,5	49,0	42,5	41,5	$d = 49{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	$t=2$	68,0	69,3	59,0	58,6	
	$t=3$	82,5	84,8	72,0	71,9	
$CaCl_2$ . . .	$t=1$	43,0	42,5	36,5	36,0	$d = 42{,}5 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	$t=2$	60,0	60,1	51,0	50,9	
	$t=3$	72,0	73,6	62,0	62,3	
$SrCl_2$ . . .	$t=1$	41,5	42,0	37,5	35,6	$d = 42{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	$t=2$	58,5	59,4	51,0	50,3	
	$t=3$	72,0	72,8	62,5	61,6	
$BaCl_2$ . . .	$t=1$	44,0	45,0	39,5	38,1	$d = 45{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	$t=2$	62,0	63,6	55,0	53,9	
	$t=3$	75,5	77,9	66,0	65,9	
$FeCl_2$ . . .	$t=1$	53,0	53,0	45,0	44,9	$d = 53{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	$t=2$	75,0	75,0	64,0	63,5	
	$t=3$	90,0	91,8	76,0	77,7	
$NiCl_2$ . . .	$t=1$	43,5	43,5	38,5	36,8	$d = 43{,}5 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	$t=2$	60,5	61,5	53,5	52,0	
	$t=3$	73,5	75,0	65,0	64,0	
$CdCl_2$ . . .	$t=1$	45,0	44,0	38,5	37,3	$d = 44{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	$t=2$	62,0	62,0	53,0	52,7	
	$t=3$	74,0	76,0	64,5	64,5	
$CuCl_2$ . . .	$t=1$	47,0	46,0	39,0	38,9	$d = 46{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	$t=2$	64,0	65,0	55,0	55,0	
	$t=3$	76,5	79,0	66,0	67,0	
		$^n/_{10}$		$^n/_{40}$		
$HgCl_2$[1] . .	$t=1$	31,0	28,8	24,0	24,4	$d = 38{,}0 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	$t=2$	41,5	40,8	32,0	34,5	
	$t=3$	50,0	49,9	38,0	42,3	

[1]) Wegen der geringen Löslichkeit in Wasser kam $HgCl_2$ in $^n/_{10}$- und $^n/_{40}$-Lösung zur Anwendung.

Versuch 11.

Diffusion von Brenzkatechin in 5 %iger Gelatine, 1 % Eisenchlorid enthaltend.

Versuchsdauer in Tagen	t = 1		t = 2		t = 3		t = 5	
Normalität der Konzentration	Diffusionsweg in Millimetern							
	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.
0,05	13	12	17	17	23	20	30	28
0,10	16	15	23	21	28	26	37	33
0,20	18	18	25	26	33	32	42	41
0,30	19	21	28	30	35	36	45	47
0,40	21	22	30	32	37	39	48	50
0,50	23	24	33	34	41	42	54	54
0,60	24	26	34	36	42	45	57	58
0,70	26	27	36	38	45	47	61	60
0,80	28	28	39	39	48	49	63	63
0,90	30	29	42	41	52	50	65	65

Diffusionsgleichung $d = 30{,}23 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}315}$.

Versuch 12.

Diffusion von Acetaldehyd in 5 %iger Gelatine, Aldehydreagens enthaltend.

(300 Teile 5 %ige Gelatine: 60 Teile Aldehydreagens, aus einer 1 ‰igen mit Salzsäure versetzten Fuchsinlösung durch Zusatz von saurem schwefligsauren Natron bis zur Entfärbung hergestellt.)

Versuchsdauer in Tagen	t = 2		t = 3		t = 4		t = 5		t = 7		t = 8	
Normalität der Konzentration	Diffusionsweg in Millimetern											
	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.
0,75	12,5	12	14,5	14	15,5	16	16,5	18	17	21	17	23
1,00	16,0	14	18,0	17	21,0	20	22,5	22	26	26	26	28
1,25	17,0	16	21,5	20	23,0	22	25,5	25	29	30	31	32
1,50	18,0	18	22,5	22	25,0	26	27,5	28	31	34	32	36
1,75	20,0	20	24,5	24	27,5	28	31,0	31	35	36	37	39
2,00	22,0	21	26,0	26	29,0	30	32,0	34	37	40	39	42

Diffusionsgleichung $d = 9{,}91 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}616}$.

In der letzten Kolonne der Tabelle auf S. 284 u. 285 ist eine Umrechnung der Diffusionsgleichungen in bezug auf das Maß, in dem die Konzentration gemessen wurde, vorgenommen, insofern dieselbe, statt in Normalitätseinheiten (k) nunmehr in Molen/Liter (K) zum Ausdruck gelangte. So ist z. B. für Phosphorsäure $\frac{k}{3} = K$, für Oxalsäure $\frac{k}{2} = K$ in Rechnung gebracht worden. Es ergibt sich so der Vorteil, daß wir die Diffusionswege äquimolekularer Lösungen verschiedener Elektrolyten durch den einfachen Vergleich der m-Werte miteinander in Beziehung bringen können.

Von besonderer Wichtigkeit erscheint nun aber die aus obiger Zusammenstellung sich ergebende Tatsache, daß in unseren Diffusionsgleichungen $d = mt^{1/2}k^n$ die Konstante n für ein und dieselbe Gallerte auch in bezug auf verschiedene Elektrolyte denselben Wert besitzt (in Versuch 4, 5, 7, 10 $n = 0{,}12$, in Versuch 6 $n = 0{,}18$, in Versuch 8 $n = 0{,}10$).

Es ergibt sich weiterhin, daß das Verhältnis der Diffusionswege d_1 und d_2 zweier in dieselbe Gallerte diffundierender Elektrolyten von der gleichen Konzen-

Versuch Nr.	In Vergleich gezogene diffundierende Elektrolyte	Zeitdauer des Versuchs Tage	Relation der im gleichen Zeitpunkte beobachteten Diffusionswege			
			n/1	n-3/4	n/2	n/4
4	$\frac{d_{HCl}}{d_{NaCl}}$	$t = 1$	1,28	1,29	1,28	1,27
		$t = 2$	1,29	1,29	1,26	1,30
		$t = 3$	—	—	1,29	1,24
5	$\frac{d_{KJ}}{d_{NaCl}}$	$t = 1$	1,11	1,09	1,08	1,08
		$t = 2$	1,13	1,11	1,09	1,08
		$t = 3$	1,12	1,09	1,07	1,08
6	$\frac{d_{HCl}}{d_{Essigsäure}}$	$t = 1$	1,63	1,63	1,64	1,68
		$t = 2$	1,67	1,62	1,64	(1,76)
		$t = 3$	1,66	1,65	1,65	1,67
7	$\frac{d_{Oxalsäure}}{d_{NaCl}}$	$t = 1$	0,64	0,63	0,61	0,61
		$t = 2$	0,65	0,64	0,62	0,63
		$t = 3$	0,60	0,63	0,61	0,62
8	$\frac{d_{NaOH}}{d_{NaCl}}$	$t = 1$	1,11	1,10	1,09	1,12
		$t = 2$	1,11	1,12	1,12	1,13
		$t = 3$	1,10	1,11	1,10	1,12
10	$\frac{d_{BaCl_2}}{d_{NaCl}}$	$t = 1$	0,91	—	—	0,93
		$t = 2$	0,91	—	—	0,93
		$t = 3$	0,91	—	—	0,92

5.

Versuchsergebnisse.

Überblicken wir nunmehr die mitgeteilten Versuche, so gelangen wir zu folgendem Ergebnis:

Nr. des Versuches	Diffundierende Lösung	Konzentration der Lösung	Beschaffenheit der Gallerte	Die Konzentration k ist ausgedrückt in Normallösungseinheiten: Diffusionsgleichung	Die Konzentration K ist ausgedrückt in Molen pro Liter: Diffusionsgleichung
1	Kochsalz	0,05 —1,00 n	5 % Gelatine + $AgNO_3$	$d = 33{,}02 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}215}$	$d = 33{,}02 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}215}$
2	Salzsäure	0,005—0,20 n	2 % Agaragar + Kongorot	$d = 82{,}20 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}25}$	$d = 82{,}20 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}25}$
3	Salzsäure	0,005—0,20 n	2 % Agaragar + Phenolphthalein + NaOH	$d = 65{,}20 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}206}$	$d = 65{,}20 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}206}$
4	Salzsäure	0,25 —1,00 n	2 % Agaragar + $AgNO_3$	$d = 54{,}53 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 54{,}53 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	Kochsalz	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 41{,}96 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 41{,}96 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	Kaliumchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 45{,}15 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 45{,}15 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	Ammoniumchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 45{,}15 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 45{,}15 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	Lithiumchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 39{,}08 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 39{,}08 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
5	Kochsalz	0,25 —1,00 n	2 % Agaragar + $AgNO_3$	$d = 45{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 45{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	Kaliumbromid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 48{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 48{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	Kaliumjodid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 50{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 50{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	Magnesiumchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 41{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 44{,}57 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	Zinkchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 40{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 43{,}48 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
6	Salzsäure	0,25 —1,00 n	2 % Agar + Phenolphthalein + NaOH	$d = 51{,}50 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}18}$	$d = 51{,}50 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}18}$
	Schwefelsäure	0,25 —1,00 n	desgl.	—	—
	Phosphorsäure	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 30{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}18}$	$d = 36{,}54 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}18}$
	Ameisensäure	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 35{,}50 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}18}$	$d = 35{,}50 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}18}$
	Essigsäure	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 31{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}18}$	$d = 31{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}18}$
	Oxalsäure	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 38{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}18}$	$d = 43{,}05 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}18}$
7	Kochsalz	0,25 —1,00 n	2 % Agaragar + $BaNO_3$ + $AgNO_3$	$d = 46{,}74 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 46{,}74 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}42}$
	Salzsäure	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 56{,}61 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 56{,}61 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	Oxalsäure	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 29{,}24 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0{,}12}$	$d = 31{,}78 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0{,}12}$
	Schwefelsäure	0,25 —1,00 n	desgl.	—	—
	Kalium-, Ammonium-, Magnesium-, Zinksulfat	0,25 —1,00 n	desgl.	—	—

8	Kochsalz	0,25 —1,00 n	2% Agaragar + Phenolphthalein + $AgNO_3$	$d = 45{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,10}$	$d = 45{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,10}$
	Natronlauge	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 50{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,10}$	$d = 50{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,10}$
	Kalilauge	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 55{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,10}$	$d = 55{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,10}$
	Ammoniak	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 48{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,10}$	$d = 48{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,10}$
	Barytwasser	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 46{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,10}$	$d = 49{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,10}$
9	Silbernitrat	0,25 —1,00 n	2% Agaragar + NaCl	$d = 35{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,15}$	$d = 35{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,15}$
10	Kochsalz	0,25 —1,00 n	2% Agar + $AgNO_3$	$d = 49{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$	$d = 49{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,12}$
	Calciumchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 42{,}50 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$	$d = 46{,}20 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,12}$
	Strontiumchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 42{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$	$d = 45{,}60 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,12}$
	Bariumchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 45{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$	$d = 48{,}90 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,12}$
	Eisenchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 53{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$	$d = 60{,}50 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,12}$
	Nickelchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 43{,}50 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$	$d = 47{,}30 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,12}$
	Cadmiumchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 44{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$	$d = 47{,}80 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,12}$
	Kupferchlorid	0,25 —1,00 n	desgl.	$d = 46{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$	$d = 50{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,12}$
	Quecksilberchlorid	0,025—0,010 n	desgl.	$d = 38{,}00 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,12}$	$d = 41{,}30 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,12}$
11	Brenzkatechin	0,05 —0,90 n	5% Gelatine + $FeCl_3$	$d = 30{,}23 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,315}$	$d = 30{,}33 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,315}$
12	Acetaldehyd	0,75 —2,00 n	5% Gelatine + Fuchsinreagens	$d = 9{,}91 \cdot t^{1/2} \cdot k^{0,616}$	$d = 9{,}91 \cdot t^{1/2} \cdot K^{0,616}$

tration k, wenn dieselben zu einem beliebigen Zeitpunkte gleichzeitig gemessen wurden, ein Konstantes sein muß.

Denn

$$d_1 = m_1 t^{1/2} k^n, \quad d_2 = m_2 t^{1/2} k^n,$$

$$\frac{d_1}{d_2} = \frac{m_1 t^{1/2} k^n}{m_2 t^{1/2} k^n} = \frac{m_1}{m_2} = \text{const.}$$

Aus der auf S. 283 stehenden Tabelle, unseren Versuchsreihen entnommenen Beispielen ersehen wir, daß dies auch tatsächlich annäherungsweise zutrifft.

Jedoch auch das Verhältnis der Diffusionswege d_1 und d_2 zweier diffundierender Elektrolyten von verschiedenen Konzentrationen k_1 und k_2 muß, wenn dieselben zu einem beliebigen Zeitpunkte gleichzeitig gemessen werden, ein Konstantes sein:

$$\frac{d_1}{d_2} = \frac{m_1 t^{1/2} k_1^n}{m_2 t^{1/2} k_2^n} = \frac{m_1}{m_2} \cdot \left(\frac{k_1}{k_2}\right)^n = \text{const.}$$

Die durch die Relation $d = m t^{1/2} k^n$ gegebene Gesetzmäßigkeit erwies sich auf alle einer diesbezüglichen Prüfung unterzogenen Elektrolyten, mit Ausnahme der Schwefelsäure und ihrer Salze, die ein atypisches Verhalten aufweisen, anwendbar. Außer zahlreichen anorganischen und einigen organischen Elektrolyten wurde als Stichprobe auf einen Nichtelektrolyten auch

der Acetaldehyd mit positivem Resultate geprüft. Unsere Gesetzmäßigkeit erscheint also tatsächlich in sehr weitem Umfange anwendbar, und zwar bemerkenswerterweise auch auf Substanzen, deren Diffusionskoeffizient, den vorliegenden Angaben gemäß, mit zunehmender Konzentration abnimmt, so die Essigsäure, Kalilauge, Natronlauge, das Kaliumchlorid und das Silbernitrat.

Wir möchten es nicht unterlassen, schließlich auf die formale Analogie unserer Diffusionsgleichung mit der sogenannten Adsorptionsisotherme hinzuweisen:

$$x = mac^n,$$

wo x die Menge des adsorbierten, m die Menge des adsorbierenden Stoffes, c die Konzentration, und a sowie n Konstanten bedeuten. Ob diese Analogie eine rein zufällige und äußerliche ist, oder ob zwischen Diffusions- und Adsorptionsvorgängen vielleicht eine gewisse Verwandtschaft und innere Beziehung besteht, die in dieser Analogie zutage tritt, entzieht sich vorläufig unserer Beurteilung.

Zusammenfassung.

Die Beziehung des Diffusionsweges d eines in eine Gallerte hineindiffundierenden Elektrolyten zu seiner Konzentration K und der Zeitdauer des Versuches t erscheint (unter Berücksichtigung des Stefanschen Gesetzes) durch die Gleichung

$$d = mt^{1/2}k^n$$

gegeben, wo m und n Konstanten bedeuten.

Diese letzteren variieren je nach der Beschaffenheit der angewandten Gallerte. Jedoch besitzt die Konstante n für ein und dieselbe Gallerte auch in bezug auf verschiedene Elektrolyte den gleichen Wert. Derselbe schwankt für die bisher untersuchten Elektrolyten zwischen 0,10 bis 0,31. Die Konstante m bedeutet den Diffusionsweg, den ein diffundierender Elektrolyt von der Konzentration 1 in der Zeiteinheit (i. e. in der Zeit 0 bis 1) in der Gallerte zurücklegt.

Das Verhältnis der Diffusionswege zweier in dieselbe Gallerte hineindiffundierender Elektrolyte von der gleichen Konzentration, wenn dieselben zu einem beliebigen Zeitpunkte gleichzeitig gemessen werden, ist ein konstantes:

$$\frac{d_1}{d_2} = \frac{m_1 t^{1/2} \cdot k^n}{m_2 t^{1/2} \cdot k^n} = \frac{m_1}{m_2} = \text{const.}$$

Die Relation $d = m t^{1/2} k^n$ erwies sich auf alle daraufhin geprüften Elektrolyten (mit Ausnahme der ein atypisches Verhalten aufweisenden Schwefelsäure und ihrer Salze) anwendbar. Auch solche Elektrolyte, deren *Diffusionskoeffizient* (den vorliegenden Beobachtungen zufolge) mit zunehmender Konzentration abnimmt (wie z. B. die Essigsäure, Kalilauge, Natronlauge und das Silbernitrat), zeigten bei der Beobachtung ihrer *Diffusionswege* in Gallerten eine Zunahme des Diffusionsweges mit der Konzentration im Sinne obiger Relation. Bereits aus diesem Umstande geht hervor, daß zwischen dem Diffusionswege und dem Diffusionskoeffizienten keinesfalls das Verhältnis einfacher Proportionalität bestehen kann.

Über den Fettgehalt des Blutes bei der Narkose.

Von

L. Berczeller.

(Aus dem physiologischen Institute der Universität Budapest [Direktor: weil. Prof. Franz Tangl].)

(Eingegangen am 6. Juni 1918.)

Seitdem die Narkose seit Mitte des vorigen Jahrhunderts praktisch eine immer größere Rolle spielt, wurde der Vorgang wiederholt mit Veränderungen der Fette und Lipoide in Zusammenhang gebracht. Es wäre zu weitgehend, auf alle die mehr oder weniger gelungenen diesbezüglichen Erklärungsversuche näher einzugehen; an dieser Stelle soll nur darauf hingewiesen werden, daß uns — obwohl man heute im allgemeinen den eben erwähnten Zusammenhang annimmt — exakte Kenntnisse in bezug auf die Grundlagen der veränderten Verteilung der Fette und Lipoide bei der Narkose fehlen.

Über die Veränderungen im Fett- und Lipoidegehalt des Blutes bei der Narkose liegen nur Versuche von Reicher[1]) vor. Er hat seine Versuche an Hunden, die mit Äther, Chloroform, Morphin, Scopolamin-Morphin und Alkohol behandelt wurden, ausgeführt, und konnte nach protrahierter Narkose eine Vermehrung der Fette, des Lecithins und Cholesterins, sowie auch der freien Fettsäuren im Blute nachweisen. Die Beweiskraft dieser Versuche ist jedoch recht gering, weil die Bestimmungen nicht an demselben Tiere vor und nach der Narkose, sondern an verschiedenen Tieren vorgenommen wurden, und es ja bekannt ist, daß gerade im Fettgehalt des Blutes sehr große Schwankungen vorkommen.

Ich bin deswegen in der Weise vorgegangen, daß ich an größeren, 10 bis 15 kg schweren Hunden den Fettgehalt des

[1]) Reicher, Zeitschr. f. klin. Med. 65, S. 235.

Blutes vor und nach der Narkose bestimmt habe. Das Blut wurde aus der Carotis oder Art. femoralis entnommen. Die Bestimmung des Fettes geschah nach Verseifung des alkoholisch-ätherischen Auszuges, wie ich das an anderer Stelle[1]) bereits beschrieben habe.

Die Tiere haben 24 Stunden vor dem Versuche gehungert. Die zweite Blutentnahme wurde nach 1 stündiger Äthernarkose ausgeführt. Die Versuche sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Fettgehalt des Blutes			
	Vor der Narkose		Nach der Narkose	
	Fett, %	verbrauchte ccm $^{n}/_{20}$-Alk. KOH	Fett, %	verbrauchte ccm $^{n}/_{20}$-KOH
Versuch 1	0,064	—	0,078	—
Versuch 2	0,111	3,70	0,146	4,81
Versuch 3	0,110	4,00	0,163	4,60

In allen 3 Versuchen sehen wir eine deutliche Fettzunahme im Blut während der Narkose. Jedoch erreichen meine Werte bei weitem nicht diejenigen von Reicher, der an nicht narkotisierten Hunden 0,388 bis 0,595, an den narkotisierten hingegen 1,358 bis 1,947%, also das Doppelte bis beinahe Vierfache erhielt, während ich in maximo eine 30%ige Erhöhung der Fettmenge nach der Narkose beobachten konnte. Die Differenzen sind möglicherweise darauf zurückzuführen, daß Reicher die Bestimmungen nicht an denselben Tieren vor und nach der Narkose ausgeführt hat.

Meine Untersuchungen zeigen auch, daß nach der Narkose mehr Fettsäuren aus dem Blute zu erhalten sind, was auf eine Zunahme des Fett- oder Lecithingehaltes des Blutes hinweist. Ob es sich speziell um eine Zunahme des Fettes, oder aber des Lecithins handelt, habe ich bei der relativ geringen Zunahme nicht weiter verfolgen können. Daß es sich jedoch wenigstens teilweise um Lecithin oder andere fettsäurehaltige, oberflächenaktive Lipoide handelt, dafür spricht der von mir früher erhaltene Befund[2]), daß beim Menschen nach Narkose eine Erniedrigung der Oberflächenspannung des Harns zu beobachten ist.

[1]) Berczeller, diese Zeitschr. **44**, 193.
[2]) Berczeller, diese Zeitschr. **66**, 225.

Über negative Adsorption.

Von

L. Berczeller.

(Aus dem physiologischen Institute der Universität Budapest [Direktor: weil. Prof. Franz Tangl].)

(Eingegangen am 6. Juni 1918.)

Nach dem Gibbsschen Theorem sind solche Stoffe, die die Oberflächenspannung des Lösungsmittels erhöhen, in der Oberfläche in kleinerer Konzentration vorhanden, als im Innern des Lösungsmittels. Diese Annahme wurde durch die Untersuchung der Adsorption an festen Adsorbentien geprüft. Es konnte tatsächlich bei verschiedenen Substanzen negative Adsorption beobachtet werden, das heißt, man fand in der Oberfläche der Adsorbentien die adsorbierte Substanz in geringerer Konzentration als in der Flüssigkeit vor.

Die Untersuchung der Adsorption von Zuckerarten durch Kohle ergab aber, daß diese Substanzen, obwohl sie die Oberflächenspannung in wässeriger Lösung erhöhen, doch mit positiver Adsorption verbunden sind; die Lösungen werden nicht reicher, sondern, wie bei den meisten Adsorptionsversuchen, ärmer an Zucker.

Ich habe die Adsorptionsversuche noch mit anderen Adsorbentien (Stärke, hitzekoaguliertes Serumalbumin) ausgeführt, um zu sehen, ob auch bei diesen positive Adsorption stattfindet. Zu diesem Zwecke wurden 5 g Adsorbens mit 50 ccm Zuckerlösung geschüttelt. Die Bestimmung des Zuckers geschah polarimetrisch[1]) in einem 20 cm langen Rohre.

---

[1]) Zur Bestimmung der Adsorption wurden immer Paralleluntersuchungen ausgeführt, die untereinander sehr gut übereinstimmende

I. Stärke als Adsorbens.

Die Versuche wurden mit Weizenstärke ausgeführt, die mit dest. Wasser gründlich gewaschen wurde.

Tabelle I.

Lactose.

Menge der Stärke g	Menge der Zuckerlösung ccm	Gehalt der Zuckerlösung %	Drehung der ursprüngl. Lösung	Drehung nach Adsorption	Diff.
5	50	18,3	15,28	15,40	+ 0,12
5	50	12,0	10,04	10,13	+ 0,08
5	50	9,0	7,59	7,65	+ 0,06
5	50	6,0	5,01	5,02	+ 0,01

Tabelle II.

Maltose.

Menge der Stärke g	Menge der Zuckerlösung ccm	Gehalt der Zuckerlösung %	Drehung der ursprüngl. Lösung	Drehung nach Adsorption	Diff.
5	50	12,0	15,23	15,40	+ 0,17
5	50	8,9	12,68	12,82	+ 0,14
5	50	5,2	7,29	7,35	+ 0,06

Wie aus Tabellen I und II ersichtlich ist, können wir sowohl mit Lactose als mit Maltose negative Adsorption durch Stärke beobachten. Die Differenzen sind wohl klein, doch können wir aus den Versuchen mit beiden Zuckerarten so viel deutlich ersehen, daß mit der Konzentration der Zuckerarten auch die Adsorption zunimmt. In dieser Beziehung entspricht also die negative Adsorption vollständig der positiven.

II. Hitzekoaguliertes Serumalbumin als Adsorbens.

Albumin wurde gekocht, dialysiert, dann eingedampft, getrocknet und fein gepulvert. Die Versuche wurden mit Glucose, Lactose, Maltose und Saccharose ausgeführt.

Werte ergaben. Die angeführten Zahlen entsprechen immer den Mittelwerten von zwei Paralleluntersuchungen. Der mittlere Fehler bei der Polarisation hat immer 0,01 bis 0,02° betragen.

Tabelle III.

Glucose.

Menge des Eiweißes g	Menge der Zuckerlösung ccm	Gehalt der Zuckerlösung %	Drehung der ursprüngl. Lösung	Drehung nach Adsorption	Diff.
5	50	31,4	16,63	16,77	0,14
5	50	14,4	7,72	7,78	0,06
5	50	8,29	4,86	4,90	0,04
5	50	4,00	2,23	2,23	0,00

Tabelle IV.

Lactose.

Menge des Eiweißes g	Menge der Zuckerlösung ccm	Gehalt der Zuckerlösung %	Drehung der ursprüngl. Lösung	Drehung nach Adsorption	Diff.
5	50	14,9	12,67	12,95	0,28
5	50	7,42	6,36	6,56	0,20
5	50	0,41	0,51	0,50	− 0,01
12	50	14,9	12,68	13,63	0,95

Tabelle V.

Maltose.

Menge des Eiweißes g	Menge der Zuckerlösung ccm	Gehalt der Zuckerlösung %	Drehung der ursprüngl. Lösung	Drehung nach Adsorption	Diff.
5	50	12,9	18,24	18,61	0,37
5	50	7,1	10,17	10,36	0,19
5	50	4,3	6,07	6,21	0,14
5	50	2,1	2,98	3,05	0,07
5	50	0,6	0,87	0,87	0,00

Tabelle VI.

Saccharose.

Menge des Eiweißes g	Menge der Zuckerlösung ccm	Gehalt der Zuckerlösung %	Drehung der ursprüngl. Lösung	Drehung nach Adsorption	Diff.
5	50	33,5	28,38	29,85	1,46
5	50	17,1	14,16	14,93	0,77
5	50	6,8	5,24	5,51	0,27
5	50	3,7	2,55	2,74	0,19

Auch mit Serumalbumin beobachteten wir negative Adsorption. Zunächst sehen wir wieder, daß in konzentrierteren Lösungen die Adsorption eine stärkere ist. In einigen Fällen sind die Zunahmen (besonders bei der Saccharose) sehr bedeutend. Die verschiedenen Zuckerarten zeigen verschiedene Adsorbierbarkeit. Die größte negative Adsorption findet sich bei der Saccharose, die geringste bei der Dextrose; sehr lehrreich sind die an Lösungen von Maltose und Lactose aufgestellten Versuche, indem diese ein identisches Verhalten zeigten, ob Stärke oder koaguliertes Eiweiß als Adsorbens verwendet wurde.

Mit diesen Versuchen ist also bewiesen, daß es sowohl durch Stärke wie beim Serumalbumin zu einer negativen Adsorption der Zuckerarten kommt. Dies entspricht vollkommen unseren, nach dem Gibbsschen Theorem gehegten Erwartungen. Aber eben bei diesen Adsorbentien ist es auch möglich, daß es sich nicht um reine Adsorption handelt, sondern es ist möglich, daß die Erscheinungen durch eine Quellung des Adsorbens kompliziert sind. Besonders die Stärke neigt in konzentrierten Zuckerlösungen viel mehr zur Quellung als in destilliertem Wasser. Deswegen habe ich die Versuche hauptsächlich mit Eiweiß ausgeführt.

Über den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion des Hundeblutes[1].

1. Mitteilung.

Von

L. Berczeller.

(Aus dem physiologischen Institute der Universität Budapest [Direktor: weil. Prof. Franz Tangl].)

(Eingegangen am 6. Juni 1918.)

I.

Heute wird wohl allgemein anerkannt, daß der Sauerstoff durch Aufbewahren aus dem Blute schwindet. Von einigen älteren Versuchen abgesehen, zu denen auch die Untersuchungen Ludwigs gehören, ist diese Tatsache besonders durch Versuche Warburgs erwiesen.

Warburg hat in der Regel nur den Sauerstoffverbrauch gemessen; in einigen Fällen, wo er auch die Kohlensäureproduktion bestimmte, fand er, daß das Volumen der produzierten CO_2 gleich groß ist wie das des verbrauchten O_2.

Warburg gibt jedoch weiter an, daß er den CO_2-Bestimmungen aus methodischen Gründen — die jedoch nicht näher angeführt sind — nicht traut. Ich habe meine Versuche — wie Warburg — mit der Barcroftschen Methode ausgeführt. Ich habe diese Methode bezüglich der CO_2-Bestimmung durch vorangehende vergleichende Bestimmungen mittels anderer Methoden für tadellos gefunden. Die mit der Barcroftschen Methode erhaltenen O_2-Werte sind nicht so

[1]) Diese Versuche wurden vor 8 Jahren zum größten Teil gemeinsam mit Herrn H. Vágó ausgeführt, konnten aber aus äusseren Gründen bis nun nicht publiziert werden.

verläßlich, doch immerhin geeignet, um gewisse Änderungen im O_2-Gehalt des Blutes quantitativ verfolgen zu können.

Zweck unserer Untersuchungen war, die Sauerstoffentnahme mit der Kohlensäureproduktion zu vergleichen und zu sehen, ob einerseits der verschwundene Sauerstoff tatsächlich zur CO_2-Bildung verwendet wird; und andererseits, ob die gebildete CO_2 insgesamt von dem verschwundenen O_2 herrührt. Denn es könnte ja Kohlensäure auch durch Spaltungsreaktionen entstehen[1]).

Versuchs-Methodik.

Das Blut von Hunden wurde steril aus der Art. carotis oder femoralis des nicht narkotisierten Hundes entnommen und in sterilen Gefäßen, die oxalsaures Natrium enthielten, aufgefangen, geschüttelt, und hierdurch — ohne zu gerinnen — mit Sauerstoff gesättigt, und teils sofort, teils, nachdem es verschieden lange Zeit im Thermostaten bei 38° gestanden hatte, nach der Barcroftschen Methode, auf deren Einzelheiten einzugehen ich mir erübrigen kann, untersucht. In den ersten Versuchen wurde das Blut mit sterilem Paraffinöl überschichtet und zeitweise die zur Analyse nötigen Mengen entnommen. Weil aber das Paraffinöl beim Pipettieren störte, wurden die späteren Versuche in den bekannten Zuntzschen Röhren unter Quecksilberverschluß ausgeführt. Durch Heben des Quecksilberniveaus wurde die zu der Analyse nötige Blutmenge direkt in die Pipette gedrückt, ohne daß das Blut mit Luft in Berührung kam. (Nach jeder Entnahme wurden einige Tropfen Blut ausgepreßt, damit das Blut aus der nicht sterilen

---

[1]) An dieser Stelle soll auf CO_2-Bildung auf anderem Wege, speziell auf dem der Glykolyse, nicht näher eingegangen und bloß kurz auf den Befund von Stoklasa hingewiesen werden, wonach auch im Blute ein der Zymase ähnliches Enzym wirkt. Seine Versuche wurden aber von verschiedenen Seiten bezweifelt und die Befunde durch Bakterienwirkung erklärt, obwohl Stoklasa ausdrücklich betont, daß er stets steril gearbeitet hat.

Da diese Fragen noch unter Diskussion stehen, sei hier eben nur bemerkt, daß in meinen Versuchen möglichst steril gearbeitet wurde, was allerdings bei so komplizierten Versuchseinrichtungen auf Schwierigkeiten stößt. Es läßt sich absolute Sterilität wohl nicht immer erreichen, wir werden aber weiter unten sehen, daß die möglichen Verunreinigungen quantitativ nicht in Betracht kommen.

Außenseite des Apparates nicht in das sterile Innere gelangt.) Bei dieser Versuchseinrichtung konnte das Blut aus der Atmosphäre keinen Sauerstoff aufnehmen; ich konnte also den physiologischen Verhältnissen gerechter werden, als wenn das Blut mit Luft in Berührung gekommen wäre. Bedenken verursacht nur die Gegenwart des Quecksilbers. Bekanntlich üben schon geringe Spuren von Metallen sehr große Wirkungen auf Lebewesen aus, und es besteht auch bei diesen Versuchen die Möglichkeit einer eventuellen Quecksilberwirkung auf die roten Blutkörperchen. Doch konnte ich nicht anders vorgehen, da sich der Verschluß mit Paraffinöl, wie erwähnt, nicht bewährt hatte.

Es wurden immer zwei Parallelversuche und in jedem Versuch zwei Parallelbestimmungen vorgenommen.

Beispielsweise seien hier (Tabelle I) die Daten des weiter unten auszuführenden Versuchs Nr. 1 in aller Ausführlichkeit und zwar mit dem Bemerken mitgeteilt, daß die in den übrigen Tabellen enthaltenen Versuchsergebnisse nur die Mittelwerte der gut übereinstimmenden Einzelbestimmungen enthalten.

Aus Tabelle I ist auch der mittlere Fehler der Einzelbestimmungen zu berechnen.

Tabelle I.

Versuchs-Nummer	Zeit in Stunden	Parallel-versuch	O_2-Parallelanalyse 1	O_2-Parallelanalyse 2	CO_2-Parallelanalyse 1	CO_2-Parallelanalyse 2
1	0	a	22,17	22,21	44,19	44,35
		b	22,04	23,25	45,77	45,82
	3	a	20,43	20,61	48,13	47,00
		b	20,17	20,01	49,59	48,98

Aus Tabelle I ersehen wir eine ziemlich gute Übereinstimmung der Werte. Beim Sauerstoff bekommen wir den Wert auf 5 % genau, dasselbe gilt auch ungefähr für CO_2. Bei längerer Versuchsdauer werden selbstverständlich die relativen Fehler größer, und es ist auch nicht in allen Versuchen gelungen, so gut übereinstimmende Werte zu erhalten. Die groben Fehler konnten durch zahlreiche Parallelversuche eliminiert und so ein brauchbarer Mittelwert berechnet werden.

In Tabelle II sind die einzelnen Versuche zusammengestellt. In dieser Tabelle wird der Prozentgehalt des Blutes an Sauerstoff und Kohlensäure vor und während des Stehens des

Blutes angegeben; ebenso finden wir die absolute Abnahme des Sauerstoffes sowie Zunahme der Kohlensäure, ferner die auf eine Stunde berechnete Ab- bzw. Zunahme der Gase und die Differenz zwischen CO_2-Zunahme und O_2-Abnahme.

Tabelle II.

Versuchs-Nr.	Zeit in Stunden	Prozentgehalt an		Ab- resp. Zunahme des		Veränderung pro 1 Stde. im		Differenz zwischen CO_2-Zunahme und O_2-Abnahme
		O_2	CO_2	O_2-Gehaltes	CO_2-Gehaltes	O_2-Gehalt	CO_2-Gehalt	
1	0	22,47	45,04					
	3	20,30	48,42	2,17	3,38	0,72	1,13	+ 1,21
2	0	22,65	33,21					
	3½	16,36	43,05	6,29	9,84	1,80	2,80	+ 3,55
	19	12,05	57,30	4,31	14,25	0,56	1,27	+ 9,94
	25	7,91	59,70	4,14	2,40	0,59	1,06	— 1,74
3	0	21,25	34,15					
	3	18,40	46,45	2,85	12,30	0,95	4,10	+ 9,45
	5	15,84	50,60	2,56	4,15	1,08	3,29	+ 1,59
	6½	14,40	52,75	1,44	2,15	1,06	2,86	+ 0,71
	26	11,15	60,75	3,25	8,00	0,39	1,02	+ 4,75
	33	7,41	65,75	3,74	5,00	0,42	0,90	+ 1,26
4	0	19,44	25,27					
	3	14,80	34,75	4,64	9,48	1,55	3,16	+ 4,84
	7½	11,50	49,40	3,30	14,65			+ 11,35
5	0	21,21	29,45					
	4	16,36	32,80	4,85	3,35	1,21	0,84	— 1,50
	20	8,07	44,20	8,29	11,40	0,66	0,74	+ 3,11
	22½	3,95	51,30	4,12	7,10	0,68	0,96	+ 2,98
	27½	1,90	55,87	2,05	4,57	0,70	0,96	+ 2,52
6	0	20,20	24,35					
	24	5,50	57,10	14,70	32,75	0,60	1,36	+ 18,05
7	0	20,80	36,74					
	7½	13,95	52,30	6,85	15,56	0,90	2,07	+ 8,71
	21	10,58	61,70	3,37	9,40	0,49	1,19	+ 6,03
8	0	22,00	27,90					
	4	17,85	40,30	4,15	12,40	1,06	3,10	+ 8,25
	9½	8,80	57,50	9,05	17,20	1,38	3,00	+ 8,15
9	0	20,55	33,20					
	5	16,50	42,45	4,05	9,25	0,81	1,85	+ 5,20
	8	12,60	49,85	3,90	7,40	0,99	2,08	+ 3,50
	23	4,50		8,10		0,69		
10	0	20,45	36,52					
	4½	15,15	44,30	5,30	7,78	1,18	1,73	+ 2,48
	7½	11,35	48,90	3,80	4,60	1,20	1,65	+ 0,80
	23½	5,55	62,34	5,80	14,44	0,63	1,10	+ 8,64

Aus Tabelle II ist zunächst ersichtlich, daß in allen 10 Versuchen mit der Abnahme des O_2-Gehaltes eine Zunahme

des CO_2-Gehaltes einhergeht, wobei aber die Zunahme des CO_2-Gehaltes bedeutend größer ist als die Abnahme des O_2-Gehaltes, indem erstere stündlich 0,84 bis 4,10, letztere 0,72 bis 1,80 Volum-$^0/_0$ beträgt.

In den 10 Versuchen mit insgesamt 25 Einzelbestimmungen finden wir nur in 2 Fällen das entgegengesetzte Verhalten. Doch sind auch in diesen beiden Fällen die Differenzen ziemlich gering, 1,74 resp. 1,50, und wahrscheinlich auf Versuchsfehler zurückzuführen. Es ist aber auch möglich, daß die Abnahme des Sauerstoffes im Blute unter bestimmten physiologischen Bedingungen größer ist als die CO_2-Zunahme, weil, wie unten gezeigt werden soll, unter gewissen Versuchsbedingungen eine Verschiebung in der Intensität beider Vorgänge zu beobachten ist.

Zunächst wollen wir die zeitliche Veränderung beider Vorgänge beobachten. Sowohl die Abnahme des O_2-Gehaltes wie die Zunahme des CO_2-Gehaltes nimmt meistens innerhalb 24 Stunden bedeutend, so in den Versuchen 2, 3, 7, 10 bis etwa zur Hälfte ab. In mehreren Versuchen (3, 8, 9, 10) tritt die maximale Wirkung nach 3 Stunden ein, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß der Gaswechsel des bei der Entnahme abgekühlten Blutes erst nach erfolgter Wiedererwärmung im Thermostaten seine maximale Intensität wieder erreicht.

Diese Versuche beweisen, daß O_2-Verbrauch und CO_2-Produktion im Blute teilweise voneinander unabhängige chemische Vorgänge sind, indem CO_2 nicht nur durch Verbrennung, sondern auch durch Abspaltung entstehen kann. Daß die beiden Vorgänge den auffallenden Parallelismus zeigen, läßt sich einfach darauf zurückführen, daß beide mit der Lebenstätigkeit der geformten Blutelemente zusammenhängen, und mit dem Absterben derselben die gleiche Intensitätsverminderung erfahren.

II.

Eine weitere Aufgabe war es, die Veränderungen unter verschiedenen physiologischen Bedingungen zu untersuchen; diesbezüglich war es von größtem Interesse, den Ablauf des O_2-Verbrauches und der CO_2-Produktion in Gegenwart verschiedener Nährsubstrate, so vor allem in Gegenwart von

Traubenzucker zu prüfen, um so eher, da bekanntlich Zucker bei normaler Körpertemperatur aus dem Blute schwindet.

Seitdem Claude Bernard die zuckerzerstörende Wirkung des Blutes entdeckt hat, versuchten sehr viele Forscher, die bei diesem Vorgange entstehenden Produkte zu finden. Viele Autoren fanden dabei CO_2, andere wieder führten ihr Vorhandensein auf Bakterienwirkung zurück. Da die diesbezüglichen Versuche in Oppenheimers „Fermente" zusammengefaßt sind, möchte ich auf dieselben nicht näher eingehen.

Die Versuchseinrichtung, deren ich mich in diesen Versuchen bediente, war die gleiche wie in den vorigen Versuchen, nur wurde das Hundeblut mit dem gleichen Volumen physiologischer Dextroselösung verdünnt. Dabei konnte beobachtet werden, daß das Blut beim Aufbewahren im Thermostaten seine hellrote Farbe früher verliert, und daß unter diesen Bedingungen nach 24 Stunden bereits Hämolyse eintritt, was

Tabelle III.

Versuchs-Nr.	Zeit in Stunden	Prozentgehalt an		Ab- resp. Zunahme des		Veränderung des		Differenz zwischen CO_2-Zunahme und O_2-Abnahme
		O_2	CO_2	O_2-Gehaltes	CO_2-Gehaltes	O_2-Gehaltes	CO_2- auf 1 St. ber.	
2	0	22,65	33,21					
	5	22,14	55,26	0,51	22,05	0,10	4,41	21,54
	7	22,40	59,66	0,26	4,40	0,03	3,78	
5	0	21,21	29,45					
	4	20,00	31,93	1,21	2,58	0,30	0,63	1,37
	20	17,50	54,43	2,50	23,50	0,18	1,25	21,00
	22½	15,80	57,72	1,70	3,29	0,24	1,26	1,59
	27½	14,74		1,06		0,24		
6	0	20,20	24,35					
	24	18,20	78,50	2,00	54,15	0,08	2,25	52,15
7	0	20,80	36,74					
	5½	20,50	56,00	0,30	19,26	0,50	3,50	18,96
	21	19,90	65,50	0,60	9,50	0,04	1,37	8,90
8	0	22,00	27,90					
	5	20,91	51,42	1,09	23,52	0,22	4,70	22,43
	9½	18,67	80,73	2,24	29,31	0,36	5,54	27,07
9	0	20,55	33,20					
	5	19,80	43,80	0,75	10,60	0,15	2,12	9,85
	8	19,69	57,70	0,11	13,90	0,11	3,06	13,79
	23	19,30	72,50	0,39	14,80	0,05	1,70	14,41
10	0	20,45	36,52					
	4½	20,00	46,90	0,95	10,38	0,10	2,30	9,93
	7½	19,40	53,00	0,60	6,10	0,14	2,18	5,60
	23½	17,80	79,50	1,60	26,50	0,08	1,54	24,90

wahrscheinlich auf Bildung von Säuren zurückzuführen ist. Diese Versuche wurden parallel mit den in Tabelle II angeführten gemacht; ihre Ergebnisse sind in Tabelle III zusammengestellt.

Aus den Daten der Tabelle III ergibt sich zunächst die zur Beurteilung dieser Versuche besonders wichtige Tatsache, daß die CO_2-Produktion nach den ersten 10 Stunden bedeutend nachläßt. Dies spricht gegen die Möglichkeit bakterieller Vorgänge, wodurch also alle Einwände gegen die sterile Ausführung der Versuche von vornherein widerlegt sind.

Wie in den in Tabelle II zusammengestellten Versuchen ohne Zuckerzusatz war auch in dem mit Zucker versetzten Blute die CO_2-Produktion viel grösser als der O_2-Verbrauch. Auch hier läßt der Vorgang an Intensität nach.

Vergleichen wir den Gaswechsel des normalen Blutes mit dem des mit Dextrose versetzten Blutes (Tabelle IV), so ist sofort zu ersehen, daß in letzterem beide Vorgänge, O_2-Verbrauch sowohl wie auch CO_2-Produktion intensiver verlaufen; mit dem Unterschiede jedoch, daß bezüglich der stündlichen Zunahme des O_2-Verbrauches das zuckerhaltige Blut vom normalen um das 2,8 bis 13,8-fache, bezüglich der Zunahme der CO_2-Produktion umgekehrt das normale vom zuckerhaltigen um das 0,8—1,8-fache übertroffen wird.

Tabelle IV.

Versuchs-Nr.	Zeit in Stunden	Pro 1 Stunde Veränderung: O_2-Verbrauch norm.	O_2-Verbrauch dextr.-haltig	CO_2-Produktion norm.	CO_2-Produktion dextr.-haltig	Norm/Dextrose	Dextrose/Norm
5	4	1,21	0,30	0,84	0,63	4,0	0,8
	20	0,66	0,18	0,74	1,25	3,7	1,7
	22½	0,68	0,24	0,96	1,26	2,8	1,3
	27½	0,70	0,24	0,96		2,9	
6	24	0,60	0,08	1,36	2,25	7,5	1,7
7	21	0,49	0,04	1,19	1,37	12,2	1,2
8	9½	1,38	0,36	3,00	5,54	3,9	1,8
9	5	0,81	0,15	1,85	2,12	5,4	1,1
	8	0,99	0,11	2,08	3,06	9	1,5
	23	0,69	0,05		1,70	13,8	
10	4½	1,18	0,10	1,73	2,30	11,8	1,3
	7½	1,20	0,14	1,65	2,18	8,6	1,3
	23½	0,63	0,08	1,10	1,54	7,9	1,4

Zum Schlusse soll noch darauf hingewiesen werden, daß zwischen dem hier beschriebenen Verhalten der geformten Blutelemente und dem der Hefen viele Analogien bestehen. In nicht zuckerhaltigen Nährböden verbrauchen die Hefen Sauerstoff, bei Anwesenheit von Zucker im Nährboden wird ihre Sauerstoffatmung unterdrückt. Dasselbe gilt auch für das Blut. Diese Erscheinung besitzt also allgemeine Gesetzmäßigkeit für lebende Zellen. Daß wir es tatsächlich mit einer Lebenserscheinung der Zellen und nicht etwa mit einer einfachen Fermentwirkung zu tun haben, geht aus dem „Absterben" des Blutes hervor, indem bereits binnen 24 Stunden sowohl der O_2-Verbrauch wie auch die CO_2-Produktion stark herabgesetzt wird. Einen weiteren Beweis bilden die Versuche von Warburg, aus denen hervorgeht, daß durch Zerstörung der Formelemente der O_2-Verbrauch aufgehoben wird, was ich bestätigen und noch dadurch ergänzen konnte, daß dies auch für die CO_2-Produktion gilt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei der Glykolyse gemacht.

Über Kolloidmembranen als Dialysatoren.

Von

L. Berczeller.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Budapest. [Direktor: weil. Prof. Franz Tangl].)

(Eingegangen am 6. Juni 1918.)

Kollodiummembranen haben in neuester Zeit eine große Bedeutung bei der Ausführung von kolloidchemischen sowohl als auch von anderen Untersuchungen (z. B. den Abderhaldenschen) erlangt und hierbei sowohl die tierischen Membranen als auch das Pergamentpapier vielfach verdrängt. Da sie in letzter Zeit wiederholt auch zu quantitativen Versuchen benutzt worden sind, scheint es von Interesse, einige ihrer Eigenschaften näher zu untersuchen.

Zunächst soll ihre Adsorptionswirkung besprochen werden. Bei Versuchen, die ich zur Bestimmung des durch gelöste Stärke gebundenen Jodes ausgeführt, bin ich in der Weise vorgegangen, daß ich eine KJ-haltige Jodlösung gegen eine Stärkelösung dialysieren ließ; nach Einstellung des Diffusionsgleichgewichtes habe ich sowohl in der Stärkelösung wie in der Außenflüssigkeit das Jod bestimmt.

Dabei ergab sich nun, daß sowohl aus der Innen- wie auch aus der Außenflüssigkeit schon nach 1 bis 2 Tagen Jod verschwunden war. (Die Versuche wurden in Gefäßen, die mit geschliffenen Glasstöpseln versehen waren, ausgeführt, so daß Jodverlust durch Verdunstung praktisch auszuschließen war. In Parallelversuchen ohne Membran konnte tatsächlich nachgewiesen werden, daß nur ganz minimale Spuren von Jod durch Verdunsten verloren gehen.)

Es konnte sich demnach nur um eine langsam fortschreitende Aufnahme von Jod durch die Kollodiummembran handeln, und zwar nicht nur, so lange noch die Diffusion des Jodes vor sich ging, sondern auch nach Herstellung des Diffusionsgleichgewichtes; im letzteren Falle fand also auch eine Abspaltung des an Stärke adsorbierten Jodes statt, was wahrscheinlich auf eine langsame Veränderung der Membran zurückzuführen ist. Dies ist um so wahrscheinlicher, weil für Gelatinemembranen ähnliche Beobachtungen bereits vorliegen. Die Adsorption des Jodes an die Membran wird auch durch ihre Braunfärbung erkenntlich.

Dieser Versuch ist auch schon deshalb von Interesse, weil oft angegeben wird, daß das Entstehen „labiler Verbindungen zwischen Membran und diffundierender Substanz“ die Diffusion stört.

Aus dem eben beschriebenen Beispiele ergibt sich nun, daß man durch Bestimmung der Jodmenge sowohl in der Innen- wie Außenflüssigkeit die Wirkung der Membran ausschließen und davon unabhängig das Verhalten der diffusiblen Substanz untersuchen kann und so die Diffusion durch die Entstehung von Adsorptionsverbindungen nicht gestört wird.

Weiter wäre zu erwähnen, daß das Dialysiervermögen der Kollodiumhäute von der Bereitungsart der Membranen abhängt. Wenn wir nämlich die äther-alkoholische Kollodiumlösung nur so weit trocknen lassen, bis die Kollodiumschicht etwas resistent geworden und nur wenig Äther enthält, sodann gleich mit lauwarmem Wasser benetzt (Äther darf nicht mehr vorhanden sein, weil sich sonst auf Zusatz von lauem Wasser Blasen bilden), erhalten wir sehr gut durchlässige Membranen. Lassen wir die Kollodiumschicht aber, ehe sie mit Wasser gespült worden, trocknen, so kann sie scheinbar nicht mehr mit Wasser quellen und verliert sehr an Durchlässigkeit für in Wasser gelöste krystalloide Substanzen. Ich konnte auf diese Weise Kollodiummembranen erhalten, durch die die Diffusion des KJ fast vollständig verhindert wurde, während durch das andere Verfahren solche mit vorzüglicher Durchlässigkeit für KJ entstanden. Es erklärt sich dies am besten dadurch, daß, so lange noch Alkohol in der Membran vorhanden ist, dieser durch Wasser ersetzt werden kann. Durch

das Trocknen findet aber eine Entquellung des Kollodiums statt, was eine nachherige Wasseraufnahme unmöglich macht.

Selbstverständlich differieren die getrockneten Membranen auch darin von den mit Wasser behandelten, daß sie viel fester sind. Deswegen ist es gut, beim Gebrauch von Membranen sich in der Mitte zu halten, d. h. feste und doch durchlässige Membranen zu benutzen. Bei hinreichender Übung ist jeder beliebige Festigkeits- wie Durchlässigkeitsgrad durch entsprechende Trocknung und nachherige Behandlung mit Wasser zu erhalten.

Blutgasanalysen.

II. Mitteilung.

Hämoglobin als Indicator. Ein Beitrag zur Theorie der Indicatoren.

Von

H. Straub und Klothilde Meier.

(Aus der I. medizinischen Klinik der Universität München
[Direktor: Prof. Dr. E. von Romberg].)

(Eingegangen am 13. Juni 1918.)

Mit 5 Figuren im Text.

Unsere Untersuchungen über die Kohlensäurebindungskurve des Blutes bei steigender Kohlensäurespannung[1]) hatten ergeben, daß diese Bindungskurve eine Unstetigkeit aufweist. Bei höheren Kohlensäurespannungen bindet das Blut zunächst in einem beträchtlichen Intervall nur wenig mehr Kohlensäure, als physikalisch absorbiert wird. Dann aber tritt plötzlich wieder eine Bindung erheblicher Kohlensäuremengen ein, bis schließlich nach mehr oder weniger langer Strecke wieder die alten nur physikalischen Bindungsverhältnisse auftreten. Es hatte sich gezeigt, daß die Unstetigkeit nicht bei einer bestimmten Kohlensäurespannung, sondern bei einer bestimmten Wasserstoffzahl des Blutes auftritt und daß der Knick der Kurve so verläuft, daß während des ganzen Knicks dieselbe Wasserstoffzahl gewahrt bleibt. Durch Variation der Versuchsbedingungen konnte die Wasserstoffzahl, bei der die Unstetigkeit auftrat, in gesetzmäßiger Weise beeinflußt werden.

---

[1]) H. Straub und Kl. Meier, Blutgasanalysen. I. Diese Zeitschr. **89**, 156, 1918.

Das Auftreten der Unstetigkeit war an die Gegenwart der roten Blutkörperchen gebunden, im Serum trat kein Knick der Kohlensäurebindungskurve auf. Es lag nahe, das Auftreten der Unstetigkeit auf eine bisher unbekannte Eigenschaft des Hämoglobins zu beziehen. Die Annahme wurde besonders gestützt durch eine Berechnung der quantitativen Verhältnisse. Unser Blut stammte von Kranken der I. medizinischen Klinik, bei denen eine abnorme Beschaffenheit des Blutes anzunehmen keine Veranlassung vorlag, meist von Kranken mit funktionellen Neurosen, Plattfüßen u. dgl. Da nur ganz frisch entnommenes Blut verwendet wurde, stammte es bei jedem Versuch von einem anderen Patienten. Wir werden also damit zu rechnen haben, daß das Blut in unseren Versuchen einen Hämoglobingehalt von 80 bis 100% nach Sahli hatte. 100% Hämoglobin entsprechen 0,140 g Hämoglobin im ccm. Nehmen wir das Molekulargewicht des Hämoglobins zu 16669 an, so wäre ein Blut mit 100% Hämoglobin 0,0084 molar an Hämoglobin.

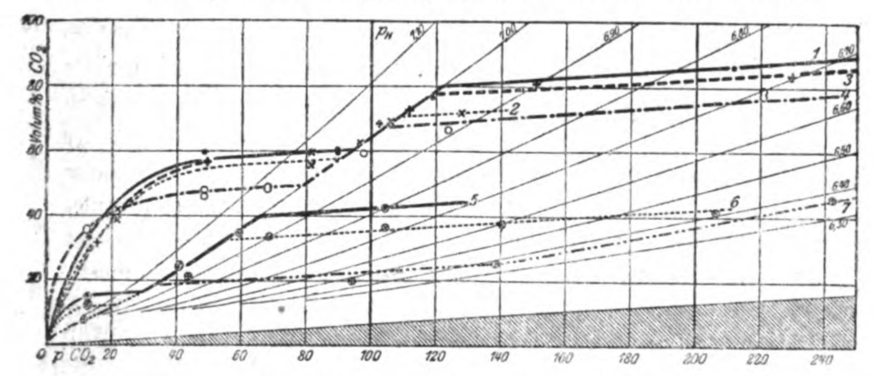
Wird andererseits durch die Unstetigkeit der Kohlensäurebindungskurve 18,66 Volum-% Kohlensäure mehr aufgenommen, so würde dies einer Mehraufnahme von ebenfalls 0,0084 Molen Kohlensäure entsprechen. Da nun unsere Kurven tatsächlich ergaben, daß durch den Knick 15 bis 19 Volum-% Kohlensäure mehr aufgenommen wurden, so lag der Gedanke nahe, daß der Knick dadurch entsteht, daß bei einer bestimmten Wasserstoffzahl auf ein Molekül Hämoglobin ein Molekül Kohlensäure gebunden wird. Wurden in dem verwendeten Blute Hämoglobinbestimmungen nach Sahli ausgeführt, so stimmten diese mit den aus der Stufe des Knicks berechneten Hämoglobinmengen tatsächlich so gut überein, als das bei den nicht unerheblichen Fehlerbreiten der Methoden erwartet werden konnte. Wurde durch Zentrifugieren der Gehalt an roten Körperchen erhöht, so ergab der Knick eine entsprechend größere Kohlensäurebindung.

Nun ist aber das Hämoglobin bei den am Gesamtblut ausgeführten Versuchen nicht frei in Lösung, sondern in den roten Körperchen eingeschlossen und von dem Serum durch eine semipermeable Membran getrennt. Mit der Möglichkeit, daß diese Membran auf den Verlauf der Unstetigkeit bestimmenden Einfluß nimmt, mußte deshalb gerechnet werden. Eine

Klärung der Verhältnisse konnte nach Beseitigung dieser trennenden Membran erwartet werden. Wir gingen deshalb dazu über, die Membran durch Hämolyse zu zerstören.

Saponinhämolyse.

In der Mehrzahl unserer Versuche führten wir die Hämolyse durch Saponin (puriss. albiss. Merck) herbei. Dieses wurde in Substanz dem Blute zugesetzt, zu 10 ccm Blut eine kleine Messerspitze voll. Geringe quantitative Unterschiede der zugesetzten Menge waren ohne Einfluß auf das Versuchsresultat. Das Blut war, wie in den früheren Versuchen, durch Venaepunctio gewonnen und durch Oxalatzusatz ungerinnbar gemacht. 4 Versuche, deren Ergebnisse im Anhang in Tabellenform mitgeteilt sind (Nr. I bis IV), ergaben ein übereinstimmendes Re-



Figur 1. Kohlensäurebindungskurven von Hämolyseblut ●, ×, +, ○, ◎, ⊗, ⊕ tatsächliche Bestimmungen. Abszisse: Partiardruck der Kohlensäure in mm Hg. Ordinate: Kohlensäurekapazität in Volumprozenten. Schraffiertes Dreieck am Unterrande: Physikalisch absorbierte Kohlensäure. Die von der linken unteren Ecke ausgehenden Kurven verbinden Punkte gleicher Wasserstoffzahl. Der Wasserstoffexponent pH ist am Ende jeder Kurve angegeben.

Kurve 1 (Tabellen Nr. I). ●——● Saponinhämolyse am Oxalatblut.

Kurve 2 (Tabellen Nr. V). ×– – –× Saponinhämolyse an defibriniertem Blut.

Kurve 3 (Tabellen Nr. VI). +– – –+ Hämolyse durch Frieren an Oxalatblut.

Kurve 4 (Tabellen Nr. VII). ○·—·—·○ Ätherhämolyse an Oxalatblut.

Kurve 5 (Tabellen Nr. IX). ◎——◎ Saponinhämolyse + Salzsäure.

Kurve 6 (Tabellen Nr. X). ⊗– – –⊗ Saponinhämolyse + Salzsäure.

Kurve 7 (Tabellen Nr. XI). ⊕—··—⊕ Saponinhämolyse + Salzsäure.

sultat. Fig. 1 Kurve 1 gibt die Ergebnisse des Versuchs 1 in Kurvenform. Der Anstieg der Kohlensäurebindungskurve weicht im hämolysierten Blute zunächst nicht sehr wesentlich von der des Gesamtblutes ab; allmählich aber biegt die Kurve in unseren Versuchen in eine fast horizontale Richtung ein und schon bei ziemlich niedrigen Kohlensäurespannungen (50 bis 80 mm) wird im wesentlichen nur noch durch physikalische Absorption der Kohlensäuregehalt des Blutes vermehrt. Die Aufnahme von Kohlensäure geht dadurch unter den Bereich der Kohlensäurebindung des genuinen Blutes herab. Nach den Ergebnissen der I. Mitteilung würden wir denselben Kurvenverlauf erhalten, wenn dem Blute eine gegenüber der Kohlensäure starke Säure zugesetzt worden wäre. Im weiteren Verfolg der Kurve tritt dann wieder dieselbe Unstetigkeit auf, die wir auch im genuinen Blute gefunden haben, jedoch an einer anderen Stelle. Diese Stelle findet sich in allen unseren Versuchen mit hämolysiertem Blut übereinstimmend bei einer Wasserstoffzahl $p_H = 7{,}00$ ($\pm$ 0,02). Der Linie dieser Wasserstoffzahl folgt die Kurve, bis eine bestimmte Kohlensäuremenge, im vorliegenden Versuch 17,5 Volum-$^0/_0$ Kohlensäure, aufgenommen sind, dann verläuft die Kurve weiter entsprechend der physikalischen Absorption. Von da ab sind also im Blute Puffer, die der Kohlensäure weiteres Alkali abtreten könnten, in nennenswerter Menge nicht mehr enthalten. Da unsere bisherigen Ergebnisse durchweg an Oxalatblut erhalten waren, erschien es notwendig, den Einfluß der auf diese Weise dem Blut zugesetzten Oxalsäureanionen zu prüfen. Im folgenden Versuch (Fig. 1, Kurve 2 und Tabellen Nr. V) wurde deshalb die Gerinnung durch Defibrinieren aufgehoben. Nach Saponinhämolyse ergab sich eine mit der vorigen nahezu identische Kurve, die sich nur dadurch unterscheidet, daß diesmal durch den Knick nur ca. 12 Volum-$^0/_0$ Kohlensäure mehr gebunden wurden. Die geringere Höhe des Knicks erklärt sich wohl z. T. durch den offenbar geringeren Hämoglobingehalt des verwendeten Blutes, dann vor allem dadurch, daß mit dem Fibringerinnsel auch eine nicht unbeträchtliche Menge von Blutkörperchen entfernt wurde. Weiter war daran zu denken, daß das zugesetzte Saponin an dem Verlauf der Kurve Schuld trage. Damit war um so mehr zu rechnen, als das von uns verwendete

Saponin eine Säure (Quillajasäure) ist, über deren Stärke wir Angaben nicht finden konnten. Wir führten deshalb in weiteren Versuchen Hämolyse auf anderem Wege herbei.

Hämolyse durch Frieren und durch Äther.

Oxalatblut, das durch Frieren und Wiederauftauen hämolysiert war, ergab Werte, die sich in Fig. 1, Kurve 3 und in den Tabellen unter Nr. VI finden. Wieder ist die Kurve fast identisch mit den Saponinkurven, wieder liegt der Knick bei $p_H = 7{,}00$, und wiederum wird nach dem Knick Kohlensäure nur mehr physikalisch absorbiert. Der Knick entspricht ca. 18 Volum-$^0/_0$ Kohlensäure. Also auch diese durch rein physikalische Einwirkung herbeigeführte Hämolyse ergab dasselbe Resultat.

In zwei Versuchen, Fig. 1, Kurve 4 und Tabellen Nr. VII und VIII, wurde das Oxalatblut mit Äther hämolysiert, der Äther im Wasserbad bei 42^0 im Vakuum abdestilliert, von dem aus Stromata und Hämoglobinkrystallen bestehenden Brei abfiltriert und die Kohlensäurebindung des so gewonnenen Hämolyseblutes bestimmt. Die Kohlensäurebindung ist bei diesen Versuchen eine etwas niedrigere, auch zeigt der Beginn der Kurve einen etwas andersartigen Verlauf. Die Kurve steigt steiler an und biegt früher in die Horizontale um. Der Verlauf ist nicht so verschieden, daß er mit aller Sicherheit außerhalb der Breite der Versuchsfehler läge. Doch scheint er auf ein noch stärkeres Zurücktreten der Pufferwirkung hinzuweisen, die in den vorhergehenden Kurven doch wenigstens im Anfangsteil noch vorhanden war. Vielleicht ist der Unterschied dadurch zu erklären, daß in diesem im Gegensatz zu den früheren Versuchen die Blutkörperchenstromata entfernt waren. Man kann daran denken, daß in den Stromata Substanzen enthalten sind, die als Puffer fungieren. Wichtiger ist, daß auch die Ätherkurven wieder den Knick bei derselben Wasserstoffzahl zeigen und daß wiederum nach dem Knick Kohlensäure nur noch physikalisch absorbiert wird. Der Knick dieser Versuche entspricht 15 bzw. 16 Volum-$^0/_0$ Kohlensäure.

Der charakteristische Kurvenverlauf ergibt sich also in allen Versuchen unabhängig von der Art, wie die Hämolyse herbeigeführt wurde. Die Versuche zeigen, daß das Auftreten

der Unstetigkeit der Kohlensäurebindungskurve nicht an die Unversehrtheit der roten Blutkörperchen gebunden ist. Aber deren Membran beeinflußt die Wasserstoffzahl maßgebend, bei der der Knick auftritt. Im Hämolyseblut findet sich der Knick bei $p_H = 7{,}00$, also bei alkalischerer Reaktion als im genuinen Blute. Der Knick ist gebunden an eine in den roten Blutkörperchen enthaltene Substanz. Diese gehört nicht den Stromata der Blutkörperchen an, denn der Knick tritt auch auf, wenn diese entfernt sind. Diese Versuchsergebnisse und die Mengenverhältnisse sprechen vielmehr mit ganz überwiegender Wahrscheinlichkeit dafür, daß es sich um die Wirkung des Hämoglobins handelt. Ergänzung der Versuche an reinen Hämoglobinlösungen wäre erwünscht, dürfte aber an der Deutung kaum etwas ändern. Der Vorgang ist rasch und vollständig reversibel. Hat man in einem Versuche die Kohlensäurespannung bis zur Überschreitung des Knicks erhöht und setzt sie nun wieder herab, so fallen die so bestimmten Punkte in die alte Kurve. Zur Deutung des Kurvenverlaufs sind noch weitere Versuche notwendig. Die bisher mitgeteilten Versuche sagen aus, daß bei Überschreiten von $p_H = 7{,}00$ auf ein Molekül Hämoglobin ein Molekül Kohlensäure gebunden wird und daß die genannte Wasserstoffzahl nicht überschritten werden kann, ehe die Bindung vollständig geworden ist.

Hämolyseblut + Salzsäure.

Die ersten Beobachtungen über das Auftreten des Knicks hatten wir gemacht, als wir dem genuinen Blute Salzsäure in wechselnden Mengen zusetzten. Wir erzielten durch diesen Zusatz eine Vermehrung der Chlorionen des Blutes. Es war von Interesse, zu sehen, wie sich die Verhältnisse bei Zusatz von Salzsäure und anschließender Hämolysierung gestalten. Hämolyse wurde in diesen und allen weiteren Versuchen, wenn anderes nicht ausdrücklich bemerkt ist, durch Saponin herbeigeführt, da sich bei den verschiedenen Hämolysierungsverfahren kein prinzipieller Unterschied ergeben hatte. Der Säurezusatz geschah stets vor der Hämolysierung. Bei diesen Versuchen erhielten wir Kurven, die in Fig. 1, Kurve 5, 6 und 7 enthalten sind. Die Zahlen geben die Tabellen Nr. IX, X und XI. Wie im genuinen Blut, wird auch im Hämolyseblut die Koh-

lensäurekapazität durch Salzsäurezusatz entsprechend der Zahl der zugesetzten Molen herabgedrückt. Mit wachsendem Salzsäurezusatz zeigen demen sprechend die Kurven immer geringere Kohlensäurebindungsfähigkeit an. Die Kurven 5 und 6 erreichen schon bei sehr niedriger Kohlensäurespannung die Wasserstoffzahl 7,00 und weisen nun beide den Knick an derselben Stelle auf, an der er auch ohne Salzsäurezusatz gefunden war. Nach dem Knick vermehrt sich der Kohlensäuregehalt wieder nur durch physikalische Absorption. Die Kurve 7 mit dem stärksten Salzsäurezusatz beginnt sofort in der Linie $p_H = 7{,}00$ anzusteigen und biegt bei 19 Volum-$^0/_0$ in den horizontalen Verlauf ein. Die Punkte, die sehr nahe dem gemeinsamen Nullpunkt liegen, ermöglichen keine sehr genaue Bestimmung der herrschenden Wasserstoffzahl, weil die Linien gleicher Wasserstoffzahlen an dieser Stelle sehr nahe benachbart verlaufen, so daß kleine Bestimmungsfehler große Unterschiede der Wasserstoffzahl bedeuten.

Die Versuche belehren darüber, daß Vermehruug der Chlorionen keinen Einfluß auf die Lage des Knicks hat. Er findet sich bei $p_H = 7{,}00$, gleichgültig, ob und wieviel Salzsäure zugesetzt wurde. Gleichzeitig bilden die Versuche einen Beweis, daß wir die Konstanten unserer Barcroft-Analysen-Apparate richtig bestimmt hatten. Hätten sich bei diesen erhebliche Fehler eingeschlichen, so müßten die Kurven scheinbar auf Linien anderer Wasserstoffzahl übergehen.

Verfolgt man die Kurve 7 Fig. 1 (Tabellen, Nr. XI) oberhalb des Knicks weiter, so verläuft sie zunächst, wie alle bisherigen, parallel dem Oberrande des schraffierten Dreiecks, das die physikalisch gebundene Kohlensäure anzeigt. Später zeigt aber diese Kurve einen neuen zweiten Knick, der wieder einer Linie bestimmter Wasserstoffzahl folgt, nämlich dem $p_H = 6{,}39$. Dieser zweite Knick, dem wir hier zum ersten Male begegnen, zeigt offenbar einen ganz analogen Vorgang an wie der erste Knick. Bei dieser Wasserstoffzahl wird pro Molekül Hämoglobin ein zweites Kohlensäuremolekül gebunden. Das obere Ende des zweiten Knicks wird in unseren Kurven nicht erreicht, es liegt bei so hohen Kohlensäurespannungen, daß sie mit den zu unserer Verfügung stehenden Apparaten nicht mehr analysiert werden konnten.

Hämoglobin als Indicator.

Auf Grund der nunmehr vorliegenden Versuche ist es möglich, die Bedeutung der ermittelten Tatsachen zu erörtern. Wir haben erfahren, daß für jedes Molekül Hämoglobin bei $p_H = 7{,}00$ ein Molekül Kohlensäure gebunden wird und daß bei $p_H = 6{,}39$ eine zweite gleiche Kohlensäurebindung auftritt. Wir wissen, daß die Kohlensäurebindung des Blutes abhängt von den zur Verfügung stehenden basischen Valenzen. Wenn im genuinen Blut mit steigender Kohlensäurespannung mehr Kohlensäure gebunden wird als durch physikalische Absorption in Lösung geht, so erklärten wir uns diese Erscheinung aus der Zurückdrängung der Dissoziation saurer Verbindungen, die im Blute enthalten sind. Handelt es sich dabei um schwache Säuren, die durch die Kohlensäure zurückgedrängt werden, so geschieht die Änderung des Dissoziationsgrades nach dem Massenwirkungsgesetz in einer charakteristischen Kurve, die als Dissoziationskurve bezeichnet wird und deren Verlauf als Funktion der Wasserstoffzahl für alle Säuren denselben bekannten Verlauf nimmt. Die Säure, die in unseren Versuchen in Reaktion tritt, ist das Hämoglobin, von dem wir wissen, daß es bei der hier in Frage kommenden Wasserstoffzahl sauren Charakter besitzt. Man hat bisher das Hämoglobin als einen Ampholyten aufgefaßt, der bei einer bestimmten Wasserstoffzahl der umgebenden Lösung ein Wasserstoffion abdissoziiert und dadurch als Säure wirkt. Erhöht man die Acidität der Lösung durch Zufügen von Wasserstoffionen, so wird nach dieser Auffassung die Dissoziation mehr und mehr zurückgedrängt, der Ampholyt durchläuft einen „isoelektrischen Punkt" oder eine „isoelektrische Zone", in deren Bereich er weder saure noch basische Eigenschaften besitzt. Wird dann die Lösung noch saurer, so beginnt der Ampholyt ein Hydroxylion abzudissoziieren, wodurch er basische Eigenschaften bekommt. Durch Kataphorese, ein freilich für diesen Zweck nicht sehr genaues Verfahren, wurde von Michaelis[1]) der isoelektrische Punkt des Hämoglobins zu 6,74 bestimmt. D. h.

[1]) L. Michaelis und H. Davidson, Über die Kataphorese des Oxyhämoglobins. Diese Zeitschr. 41, 102, 1912.

bei dieser Reaktion zeigt Hämoglobin in einem Potentialgefälle weder anodische noch kathodische Wanderung (Konvektion). Das würde bedeuten, daß Hämoglobin bei dieser Reaktion keine elektrische Ladung besitzt, bei basischerer Reaktion ist es negativ geladen und verhält sich dementsprechend wie eine Säure, bei saurerer Reaktion verhält es sich als Base und trägt positive Ladung. Für krystalloide Ampholyten sind nun diese Ladungen und Entladungen abhängig von dem Dissoziationsgrad, und das Verhältnis der geladenen und ungeladenen Moleküle wird durch das Massenwirkungsgesetz bestimmt. Man hat bisher keinen Anstand genommen, diese Vorstellungen auf kolloidale Ampholyten zu übertragen und auch für diese, also auch für das Hämoglobin, die Gültigkeit des Massenwirkungsgesetzes vorauszusetzen.

Die meisten kolloidal gelösten Körper tragen elektrische Ladungen und bekommen durch diese den Charakter von Säuren oder Basen. Daß Hämoglobin im Anfangsteil unserer Kurven, bei niedriger Kohlensäurespannung, als Säure auftritt, d. h. negative elektrische Ladung trägt, das geht aus den genannten Kataphoreseversuchen und der Lage der elektrisch neutralen Zone hervor. Aber auch der Verlauf der Kohlensäurebindungskurve zeigt dasselbe, da er in seinem Anfangsteil dem bei Säurezusatz zum Serum erhaltenen entspricht. Der scharfe Knick in der Kohlensäurebindungskurve muß durch die Annahme erklärt werden, daß hier das Hämoglobin seine negative Ladung plötzlich verliert und daß seine Moleküle von da ab nur noch in ungeladener Form existieren. Der zweite Knick würde dann erklärt sein durch die Annahme, daß die Hämoglobinmoleküle ebenso plötzlich positive Ladung annehmen. Daß Kolloide durch den Einfluß des Wasserstoffions solchen Ladungsänderungen unterliegen, ist eine bekannte Tatsache. Die Annahme einer Änderung der Ladung der Hämoglobinmoleküle war auch in den bisherigen Vorstellungen enthalten, aber man dachte sich diese abhängig von der Dissoziation eines Wasserstoff- bzw. Hydroxylions. Wäre diese Vorstellung richtig, so müßte der Übergang vom dissoziierten zum undissoziierten Zustand entsprechend einer Dissoziationsrestkurve verlaufen und dementsprechend ein ziemlich allmählicher sein. Würde man annehmen, daß die saure Disso-

ziationskonstante des Hämoglobins k_a dem ersten Knick entsprechend bei $p_H = 7,00$, die basische k_b bei $p_H = 6,39$ läge, so würde man einen Ampholyten vor sich haben, dessen isoelektrischer Punkt bei 6,70 läge, also in der Tat mit dem von Michaelis bestimmten fast absolut genau zusammenfiele. Aber die Dissoziationsrestkurve dieses Ampholyten, die also die Eigenschaften des Hämoglobins entsprechend den bisherigen Vorstellungen zum Ausdruck bringen würde, verliefe in einer Form, die aus den genannten Zahlen berechnet in Fig. 2 als Funktion der Wasserstoffzahl eingezeichnet ist.

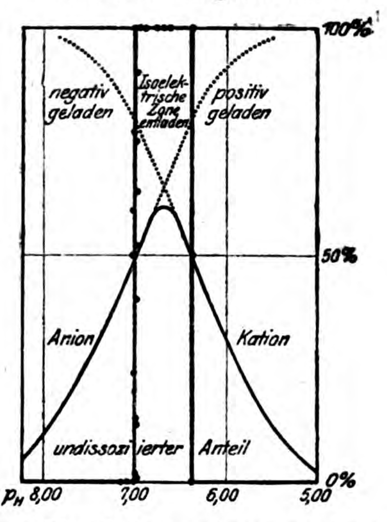


Fig. 2. Kurve. Dissoziationsrestkurve eines Ampholyten mit $k_a = 7,00$ und $k_b = 7,61$. Abszisse = Wasserstoffzahl. Ordinate = Prozente der dissoziierten bzw. entladenen Anteile. Die geradlinig begrenzte Fläche zeigt den tatsächlich beobachteten Ladungs- und Entladungsvorgang des Hämoglobins. Punkte = tatsächliche Bestimmungen.

Die Richtigkeit dieser Theorie können wir prüfen, wenn wir unsere Kohlensäurebindungskurve als Maßstab für den Dissoziationsgrad des Hämoglobins auffassen. Wir gingen von der Feststellung aus, daß in der durch den Knick bedingten Stufe für jedes Molekül Hämoglobin ein Molekül Kohlensäure gebunden wird. Während dieser Stufe werden also sämtliche Hämoglobinmoleküle ihrer Ladung beraubt. Der Abstand eines tatsächlich bestimmten Punktes zwischen den beiden Stufen des Knicks ist also ein Ausdruck dafür, ein wie großer Pro-

zentsatz der vorhandenen Hämoglobinmoleküle geladen, wieviele entladen sind. Wir haben demnach durch unseren Knick die Möglichkeit, die Dissoziationsrestkurve des Hämoglobins als Funktion der Wasserstoffzahl tatsächlich zu konstruieren und mit dem von der bisherigen Theorie geforderten Verlauf zu vergleichen. Eine große Anzahl von tatsächlich bestimmten Punkten wurde in dieser Weise umgerechnet in Fig. 2 eingezeichnet und aus ihnen die Dissoziationsrestkurve ermittelt. Die Punkte lassen sich mit dem bisher angenommenen Kurvenverlauf nicht in Einklang bringen. Fig. 2 sagt vielmehr, daß bei $p_H > 7{,}00$ alle Hämoglobinmoleküle negativ geladen sind. Hämoglobin verhält sich dann wie eine starke Säure. Bei p_H zwischen 7,00 und 6,39 trägt kein Hämoglobinmolekül eine Ladung. Ein isoelektrischer Punkt existiert demnach nicht, sondern eine isoelektrische Zone der genannten Breite. Bei $p_H < 6{,}39$ sind dann alle Hämoglobinmoleküle positiv geladen, Hämoglobin ist eine starke Base. Ladung und Entladung unterliegen nicht dem Massenwirkungsgesetz. Das hängt offenbar mit dem kolloidalen Charakter des Hämoglobins zusammen, das sich dadurch prinzipiell von den krystalloiden Ampholyten mit ihren auf Dissoziation beruhenden Ladungen unterscheidet

Als Indicatoren bezeichnet man Körper, die bei einer bestimmten Wasserstoffzahl des Lösungsmittels ihre elektrische Ladung ändern. Die bisherige Theorie denkt sich diese Ladungsänderung abhängig von dem Dissoziationsgrad und faßt dementsprechend die Indicatoren als Säuren, Basen oder Salze auf. Alle Elektrolyten zeigen deutliche Abhängigkeit ihres Dissoziationsgrades von der Wasserstoffzahl der Lösung. Als Indicatoren können unter ihnen nur solche Substanzen Verwendung finden, deren Dissoziationsgrad auf einfache Weise unmittelbar wahrnehmbar wird. Praktisch werden deshalb bisher nur solche Substanzen als Indicatoren gebraucht, bei denen sich die Änderung des Dissoziationsgrades durch einen Farbenumschlag verrät. Aber es besteht kein Bedenken, den Begriff eines Indicators zu erweitern, wenn die Ladungsänderung sich auf eine andere Weise als durch Farbenumschlag erkennen läßt. Voraussetzung für die Verwendung einer Substanz als Indicator ist also Abhängigkeit der Ladungsänderung von einer bestimmten Wasserstoffzahl und leichte Nachweisbarkeit der

Ladungsänderung. Dieser Anforderung entspricht nach unseren Feststellungen das Hämoglobin in geradezu idealer Weise. Die Ladungsänderung wird bei ihm nach einem neuen Prinzip, durch sinngemäße Anwendung einer Modifikation der Methode von Nernst-Sand[1]) nachgewiesen. Der Nachweis besteht in der Konstruktion der Kohlensäurebindungskurve, deren Knick durch plötzliche Mehraufnahme eines Moleküls Kohlensäure auf ein Molekül Hämoglobin die Ladungsänderung anzeigt. Vor der Mehrzahl der bisher gebrauchten Indicatoren hat aber das Hämoglobin den großen Vorzug, daß die Ladungsänderung nicht nach dem Massenwirkungsgesetz, also ziemlich allmählich vor sich geht, sondern daß es sich um einen kolloidalen Ladungs- und Entladungsvorgang handelt, der bei einer bestimmten Wasserstoffzahl absolut scharf erfolgt und bei dieser Wasserstoffzahl vollständig wird. Auch die Tatsache, daß es sich um einen reversiblen Vorgang handelt, ist von praktischer Bedeutung. Daß auch ein Teil der bisher gebräuchlichen Farbstoffindicatoren abweichend von den bisherigen Vorstellungen durch einen ähnlichen Vorgang wie das Hämoglobin geladen und entladen wird, erscheint recht wahrscheinlich. Für eine solche Vermutung spricht vor allem, daß manche Indicatoren neben dem Wasserstoffion auch für andere Ionen, namentlich für dreiwertige Ionen, hochgradig empfindlich sind. Das ist eine auch sonst bei Ladungen von Kolloiden beobachtete Eigenschaft. Die wichtigsten derartigen Indicatoren sind Lakmoid, Kongorot, Cochenille, Alizarin, überhaupt Azofarbstoffe [zit. nach Höber[2])]. Es dürfte der Mühe wert sein, die Dissoziationsrestkurve dieser Indicatoren genauer festzulegen.

Für physiologische Probleme hat aber Hämoglobin noch weitere große Vorzüge einmal deshalb, weil sein Umschlag bei einer für physiologische Probleme besonders wichtigen Wasserstoffzahl erfolgt und dann vor allem, weil Hämoglobin physiologisch in großer Menge im Innern einer auch sonst für physiologische Forschung viel gebrauchten Zellart enthalten ist.

---

[1]) W. Nernst und J. Sand, Zur Kenntnis der unterchlorigen Säure. I. Zeitschr. f. physikal. Chem. 48, 601, 1904; II. ibid. 610.

[2]) R. Höber, Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig und Berlin 1914.

Die Verwendung von Hämoglobin als Indicator zur Messung der Reaktion im Zellinnern verspricht wichtige Aufschlüsse für manche physiologischen Probleme.

Die Titration im Puffergemisch.

Das Verfahren der Konstruktion einer Kohlensäurebindungskurve kann als Titrationsvorgang aufgefaßt werden. Man titriert mit Kohlensäure. Das Maß der zutitrierten Kohlensäuremenge ist die Kohlensäurespannung, der die frei gelöste Kohlensäuremenge proportional ist. Nach den Angaben von Hasselbalch[1]) läßt sich für jeden Punkt der Bindungskurve die Wasserstoffzahl aus der Menge der frei gelösten und der (als Bicarbonat) gebundenen Kohlensäure nach dem Massenwirkungsgesetz berechnen. Dadurch unterscheidet sich die Methode von dem gewöhnlichen Titrationsverfahren, bei dem nur eine einzige Wasserstoffzahl an einem Punkte der Kurve durch den Farbumschlag des Indicators festgestellt wird. Das Verfahren hat deshalb eine gewisse Ähnlichkeit mit der elektrometrischen Titration [Michaelis[2])], bei der die Wasserstoffzahl der titrierten Flüssigkeit nach Zusatz beliebiger Mengen der Titerflüssigkeit mit der Gaskette bestimmt wird. Allein das Problem der Titration ist in dem hier erörterten Falle ein andersartiges. Im allgemeinen sucht man bei der Titration möglichst Neutralsalze zu bilden, d. h. Salze von starken Basen mit starken Säuren. Als Titerflüssigkeit finden deshalb Lösungen starker Säuren und starker Basen Verwendung. Kontrolliert man bei dieser Art der Titration die Änderung der Wasserstoffzahl mit der Gaskette, so findet man, daß die Wasserstoffzahl sich lange Zeit nur ganz unbedeutend ändert und dann plötzlich fast sprungweise mit einem oder wenigen Tropfen der Titrierflüssigkeit eine sehr große Änderung erleidet [Michaelis[2])]. Diese sprungweise große Änderung der Wasserstoffzahl wird durch den Farbumschlag des Indicators angezeigt. Auch Indicatoren, deren Farbumschlag

[1]) K. A. Hasselbalch, Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. Diese Zeitschr. 78, 112, 1916.

[2]) L. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1914.

dem Massenwirkungsgesetz folgt, sind wegen des plötzlichen sehr großen Sprungs der Wasserstoffzahl für diese Art der Titration brauchbar, weil der ganze Bereich des allmählichen Übergangs des Indicators vom dissoziierten zum undissoziierten Zustand mit einem Augenblick überschritten wird.

Bei der Titration mit Kohlensäure wird im Gegensatz dazu eine schwache Säure verwendet, deren Salz sich zudem in der titrierten Flüssigkeit gelöst befindet. Mischungen von schwachen Säuren mit ihren Salzen bezeichnet man als Puffergemische. Diese setzen der Änderung der Wasserstoffzahl großen Widerstand entgegen. Die Änderung erfolgt ganz allmählich, und es gelingt nicht, einen plötzlichen sprungweisen Umschlag der Reaktion zu erhalten wie bei der gewöhnlichen Titration. Die gewöhnlichen Indicatoren sind deshalb für diese Art der Titration im Puffergemisch völlig unbrauchbar, weil der Umschlag viel zu langsam erfolgt, als daß eine scharfe Farbänderung auftreten könnte. Will man also den Titrationsvorgang in Puffergemischen verfolgen, so kann man dies nur durch direkte Messung der Wasserstoffzahl erreichen, entweder mit der Gaskette, die für jede Art von Puffern brauchbar ist, oder bei der Bicarbonat-Kohlensäuretitration nach der Methode von Hasselbalch[1]), die in dieser Arbeit angewendet wurde.

Trotz ihrer erheblichen praktischen Bedeutung wurde bisher die Titration im Puffergemisch wegen bestehender technischer Schwierigkeiten nach Möglichkeit vermieden. Wir haben im vorstehenden gezeigt, daß diese Titration ausführbar ist und haben mit unseren Kohlensäurebindungskurven ein praktisches Beispiel eines solchen Verfahrens gegeben. Mit dieser Methode haben wir die Vorgänge bei der Entladung eines bestimmten Indicators, des Hämoglobins, und die Beziehung dieses Entladungsvorgangs zum Massenwirkungsgesetz geprüft. Für unsere Fragestellung kommt ein anderes Verfahren als die Titration im Puffergemisch nicht in Betracht, weil es darauf ankommt, bei dem Titrationsvorgang jede plötzliche Änderung der Wasserstoffzahl zu vermeiden. Das kann nur in gepuf-

[1]) K. A. Hasselbalch, Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. Diese Zeitschr. 78, 112, 1916.

ferten Lösungen erreicht werden. Bei unserer Prüfung stellte es sich heraus, daß das Hämoglobin bei einer bestimmten Wasserstoffzahl, $p_H = 7{,}00$, Pufferwirkung entfaltet und ein Überschreiten dieser Wasserstoffzahl so lange verhindert, bis alle Hämoglobinmoleküle ihre Ladung geändert haben. Das Verfahren der Titration im Puffergemisch ist aber auch für jede beliebige andere Substanz verwendbar, wenn es sich um die Frage handelt, ob ihre Ladung und Entladung durch Dissoziationsvorgänge bedingt ist und dem Massenwirkungsgesetz folgt. Auch ist die Methode nicht an eine Bicarbonatpuffermischung gebunden. Bei Verwendung elektrometrischer Titration kann sie ebenso gut in Phosphat-, Acetat- und anderen Puffermischungen ausgeführt werden.

Der Einfluß von Anionen auf die Ladung des Hämoglobins.

Schon oben war kurz erwähnt worden, daß die Ladung von Kolloiden nicht allein von dem Wasserstoffion beeinflußt wird, sondern daß auch andere Ionen einen mehr oder weniger deutlichen Einfluß ausüben. Wir kennen eine größere Anzahl von Indicatoren, die wegen starker Empfindlichkeit gegen verschiedene Ionen zur Titration in Salzgemischen ganz unbrauchbar sind. Sollte Hämoglobin als Indicator in biologischen Flüssigkeiten Verwendung finden, so mußte sein Verhalten in dieser Richtung einer Prüfung unterzogen werden. Wir haben deshalb, ähnlich wie in den schon mitgeteilten Salzsäureversuchen, dem Blute Säuren und Salze zugesetzt und nach Hämolisierung mit Saponin die Kohlensäurebindungskurven bestimmt. Blieb der Knick bei $p_H = 7{,}00$, so schlossen wir daraus, daß das zugesetzte Ion ohne Einfluß auf die Ladung ist.

Einwertige Anionen.

1. Salzsäure. Im vorangehenden hatten wir über drei Versuche mit Salzsäurezusatz berichtet. Die dadurch herbeigeführte Vermehrung der Chlorionen hatte keine Verschiebung der Lage des Knicks herbeigeführt. Da aber schon vorher Chlorionen im Blute enthalten waren, sagen diese Versuche nichts Eindeutiges über den Einfluß der Chlorionen aus. Nur soviel kann gesagt werden, daß eine erhebliche Vermehrung dieser Ionen ohne Einfluß ist. Und darauf allein kommt es

an. Denn chlorfreie biologische Flüssigkeiten kommen für unser Verfahren nicht in Betracht. Es genügt also, zu wissen, wo der Umschlag des Hämoglobins liegt, wenn Chlorionen in Lösung sind, da ja die Menge der vorhandenen Chlorionen ohne Bedeutung ist. Da sich im folgenden zeigen wird, daß die andern geprüften einwertigen Säureionen den Umschlag des Hämoglobins nicht ändern, liegt der Schluß auf analoges Verhalten der Chlorionen nahe.

2. Salpetersäure. In den Tabellen ist unter Nr. XII ein Versuch mitgeteilt, bei dem dem Blute 0,012 Molen Salpetersäure zugesetzt wurden. Die Bindungskurve verläuft gleich der bei Salzsäurezusatz erhaltenen. Die Lage des Knicks ist innerhalb der Fehlergrenzen dieselbe wie ohne Säurezusatz, die tatsächlich gefundenen Werte sind $p_H = 7{,}01$ und 7,02.

3. Milchsäure (Tabelle XIII) wurde gewählt als einwertige organische Säure, die im Blute physiologisch stets in Spuren, häufig in größeren Mengen vorhanden ist. Da unsere Blutentnahmen an Patienten ausgeführt wurden, die Bettruhe einhielten, und da bei der Blutentnahme Muskelbewegungen vermieden wurden, insbesondere Bewegungen in dem zur Blutentnahme gestauten Arm, ist anzunehmen, daß in dem entnommenen Blute nur geringe Milchsäuremengen enthalten waren. Wir setzten in einem Versuche zu Oxalatblut 0,012 Molen Milchsäure zu und hämolysierten mit Saponin. Das Ergebnis des Versuchs zeigt keinen Einfluß der Lactationen auf den Knick der Kurve, der innerhalb der Fehlergrenzen der Methode dem gewöhnlichen Werte entspricht. Die tatsächlich bestimmten Werte sind $p_H = 6{,}99$ und 6,98.

Zweiwertige Anionen.

4. Schwefelsäure (Tabellen XIV und XV). In zwei Versuchen wurden zu Oxalatblut 0,005 bzw. 0,006 Molen Schwefelsäure zugesetzt und mit Saponin hämolysiert. Es ergab sich kein Einfluß auf die Lage des Knicks. In demselben wurde bestimmt $p_H = 7{,}01$ bzw. 7,02 und 6,97.

5. Oxalsäure ist an sich im Blute nicht enthalten, wurde aber in der Mehrzahl der Versuche zur Verhinderung der Blutgerinnung in der Form von neutralem Natriumoxalat zugesetzt, wobei Oxalationen in erheblicher Menge in Lösung gingen, so-

weit sie nicht an Calcium sich banden. Daß dieser Oxalatzusatz ohne Einfluß auf die Lage des Knicks ist, haben wir schon oben festgestellt. Wir haben (Tabelle V) einen Versuch mitgeteilt, bei dem die Gerinnung nicht durch Oxalatzusatz, sondern durch Defibrinieren verhindert wurde. In einem anderen Versuche (Tabelle XVI) haben wir die Oxalationen noch weiter vermehrt, indem wir zu Oxalatblut noch 0,006 Molen Oxalsäure zusetzten. Auch in diesem Versuch wurde die Ladung des Hämoglobins nicht beeinflußt, die Wasserstoffzahl der im Knick liegenden Punkte betrug $p_H = 7{,}02$, 7,02 u. 6,98.

Dreiwertige Anionen

beanspruchen deshalb ein besonderes Interesse, weil die kolloidalen Ladungen neben dem Wasserstoffion besonders stark von dreiwertigen Ionen beeinflußt werden. Wir haben deshalb auf diese eine etwas größere Anzahl von Versuchen verwendet.

6. Phosphorsäure. Die Orthophosphorsäure bildet in sehr geringen Mengen von 1 bis 2 Millimol einen normalen Bestandteil des Serums, in größeren Mengen sind Phosphate im Innern der roten Blutkörperchen enthalten. Doch steht nicht fest, ob sie auch dort ganz oder teilweise als Orthophosphate existieren oder ob sie in größeren Molekülen enthalten sind. In 3 Versuchen (Tabellen XVII, XVIII, XIX) haben wir Oxalatblut wechselnde Mengen von Orthophosphorsäure zugesetzt, so daß das Blut 0,0066 bzw. 0,015 bzw. 0,0143 molar an Phosphationen wurde. Dann wurde mit Saponin hämolysiert. Die Ergebnisse finden sich in Fig. 3 als Kurven 1, 2 und 3 wiedergegeben. Entsprechend dem Zusatz von Säure ist die Kohlensäurekapazität in diesen Versuchen gesenkt. In allen Versuchen findet sich der Knick nicht bei der Wasserstoffzahl $p_H = 7{,}00$, wie bisher, sondern bei deutlich saurerer Reaktion. Sehen wir von dem Versuch 19 ab, dessen sehr niedrig liegende Werte keine sehr scharfe Bestimmung der Wasserstoffzahl des Knicks gestatten, so findet sich der Knick bei einer Wasserstoffzahl $p_H = 6{,}80$ oder einer wenig kleineren Zahl (tatsächlich bestimmte Werte 6,79 und 6,76). Bei dem Versuch 19, dessen Werte am tiefsten lagen, ergaben die tatsächlich bestimmten Punkte im Knick eine Wasserstoffzahl von 6,67 und 6,71. Doch liegen, wie früher schon erwähnt, an dieser Stelle die Linien gleicher

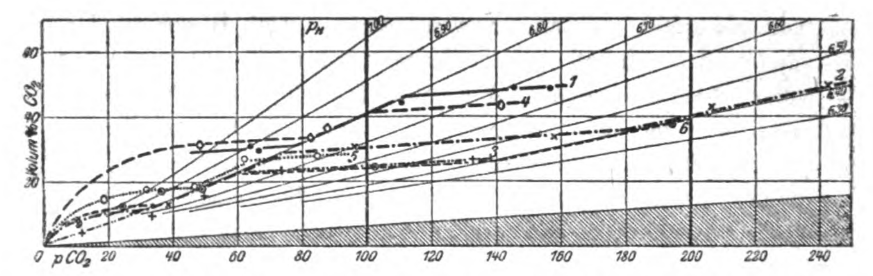


Fig. 3. Einfluß dreiwertiger Anionen auf die Kohlensäurebindungskurven von Hämolyseblut. Erklärung wie Fig. 1.

Kurve 1 (Tabellen Nr. XVII). •———• Saponinhämolyse + Phosphorsäure.

Kurve 2 (Tabellen Nr. XVIII). ×·—·—·× Saponinhämolyse + Phosphorsäure.

Kurve 3 (Tabellen Nr. XIX). +—··—··+ Saponinhämolyse + Phosphorsäure.

Kurve 4 (Tabellen Nr. XX). ◇ — — ◇ Saponinhämolyse + Phosphat.

Kurve 5 (Tabellen Nr. XXI). ○······○ Saponinhämolyse + Citronensäure.

Kurve 6 (Tabellen Nr. XXII). ⊙————⊙ Saponinhämolyse + Citronensäure.

Wasserstoffzahlen so nahe beisammen, daß $p_H = 6{,}80$ im Bereich der Fehlerbreite liegt. Immerhin war mit der Möglichkeit zu rechnen, daß Vermehrung der Phosphationen eine stärkere Verschiebung des Knicks nach der sauren Seite herbeiführt. Wir haben deshalb in einem weiteren Versuch (Tabelle XX) ebenfalls reichlich Phosphationen zugefügt, aber, um zu tiefe Lage der Kohlensäurekapazität zu vermeiden und schärfere Bestimmung zu ermöglichen, in der Form von Mononatriumphosphat, von dem wir 0,02 Molen zugaben. Der Versuch ist in Fig. 3, Kurve 4 enthalten. Die Kurve verläuft sehr ähnlich wie die Kurve 1 der Figur, die dem Versuche 17 der Tabellen entspricht, obgleich in diesem letzteren Versuche viel weniger Phosphationen zugefügt waren. Aus dem Vergleich der 4 Versuche ziehen wir den Schluß, daß der Grad der Verschiebung in der Lage des Knicks innerhalb erheblicher Breiten unabhängig ist von der Menge der zugefügten Phosphationen, und daß, wenn einmal eine überhaupt wirksame Menge von Orthophosphationen zugefügt ist, der Knick endgültig auf $p_H =$ ca. 6,80 verschoben wird, unabhängig von der molaren Konzentration. Ist diese

Überlegung richtig, so wäre daraus weiterhin der Schluß zu ziehen, daß die im normalen Blute enthaltene Orthophosphatkonzentration nicht groß genug ist, um diese Verschiebung des Hämoglobinknicks herbeizuführen.

Die Kurve 2, Fig. 3 (Tabelle XVIII) wurde weiter verfolgt und auch der zweite Hämoglobinknick ermittelt, der dem Hämoglobinmolekül positive Ladung erteilt. Die beiden bestimmten Punkte liegen auf der Linie $p_H = 6{,}42$ bzw. 6,41, also innerhalb der Fehlerbreite bei demselben Werte, wie nach Zusatz von Salzsäure. Daraus ist zu schließen, daß im Gegensatz zu dem ersten der zweite Knick gegen Phosphationen nicht empfindlich ist. Diese Feststellung ist nicht überraschend. Wir wissen auch aus anderen Beobachtungen, daß dreiwertige Ionen je nach ihrer Ladung den positiven und negativen Ladungsvorgang von Kolloiden verschieden stark beeinflussen.

7. Citronensäure. Wegen der großen prinzipiellen Bedeutung des Einflusses dreiwertiger Anionen haben wir in 2 Versuchen (Tabellen XXI und XXII) die dreiwertige organische Citronensäure zugesetzt. Kurven 5 und 6 der Fig. 3 geben den Verlauf dieser Versuche wieder. Bei Zusatz von 0,0066 Molen Citronensäure (Versuch 21, Kurve 5) findet sich der Knick bei $p_H = 6{,}83$ bzw. 6,85. Bei Zusatz von 0,015 Molen Citronensäure liegen die Punkte wieder sehr tief, die Fehlerbreite ist also erheblicher. Die tatsächlich bestimmten Werte geben den Knick bei $p_H = 6{,}92$ und 6,77 an. Also findet sich auch bei Zusatz von Citrationen dieselbe Verschiebung des Knicks nach der sauren Seite, dieselbe Verminderung der Empfindlichkeit des Entladungsvorgangs gegen das Wasserstoffion. Innerhalb der Fehlerbreite ist auch der Grad der Verschiebung derselbe wie bei der Phosphorsäure. Daß die tatsächlich bestimmten Werte bei der Citronensäure meist etwas größer sind als bei der Phosphorsäure, möchten wir nicht als einen Unterschied werten. Dazu ist die Zahl der von uns tatsächlich bestimmten Punkte zu klein. Auch bei Citronensäurezusatz liegt der Knick nahe bei 6,80.

Der Versuch 22, Kurve 6 der Fig. 3, wurde weiter bis zum zweiten Knick verfolgt und die Lage dieses zweiten Knicks bei $p_H = 6{,}38$ bestimmt. Also ist dieser positive Ladungsvorgang auch für Citrationen wie für Phosphationen unempfindlich.

8. Borsäure. Wir haben in einem Versuch dem Blute 0,03 Molen Orthoborsäure zugesetzt. Ob wir diesen Versuch mit Recht unter den dreiwertigen Anionen unterbringen, möchten wir nicht entscheiden. Bekanntlich ist es nicht endgültig ausgemacht, in welcher Form Borsäure in Lösungen vorkommt, die gleichzeitig Natriumbicarbonat und freie Kohlensäure enthalten [Shelton[1]), Grünhut[2]), Lundén[3])]. Soviel ist sicher, daß die Dissoziation der Orthoborsäure bei der Wasserstoffzahl, die in unseren Versuchen herrscht, fast vollkommen zurückgedrängt ist. Da also selbst bei Zusatz großer Borsäuremengen fast keine freien Orthoborationen in Lösung sein dürften, ist eine ähnliche Verschiebung des Knicks wie bei Zusatz von Phosphor- und Citronensäure kaum zu erwarten. Zudem ist mit der Anwesenheit von Metaborsäure und eventuell auch von Tetraborsäure zu rechnen. Und außerdem ist daran zu erinnern, daß B_2O_3 sich zwar wie ein Säureanhydrit verhält, sich aber andererseits solchen Metalloxyden (wie Aluminiumoxyd) nähert, die zugleich als Basen und Säuren wirken können. Wir möchten also auf die systematische Stellung unseres Borsäureversuchs keinen Wert legen und nur das Ergebnis mitteilen (Tabelle XXIII). Wir fanden in diesem Versuch den Knick zwar nicht sehr erheblich, aber doch deutlich aus seiner normalen Lage verschoben, jedoch nicht wie bei den vorangehenden Versuchen nach der sauren, sondern nach der basischen Seite. Die Werte für den Knick liegen bei $p_H = 7{,}09$, 7,07 und 7,08.

Der Einfluß von Kationen auf die Ladung des Hämoglobins.

Einwertige Kationen.

Natrium- und Kaliumionen sind in den von uns hergestellten Lösungen immer enthalten, Natriumionen in großer, Kaliumionen in kleiner Menge. Versuche mit Variation der Konzentration der Natriumionen haben wir nicht angestellt, da

---

[1]) H. S. Shelton, Zeitschr. f. physik. Chem. 43, 494, 1903.

[2]) L. Grünhut, Über das Verhalten des Borax zu Kohlensäure. Zeitschr. f. physik. Chem. 48, 568, 1904.

[3]) H. Lundén, Hydrolyse des sels des acides faibles et sa variation avec la température. Journ. de Chimie physique 5, 574, 1907.

irgendein Einfluß solcher Veränderungen auf den Hämoglobinknick von vornherein unwahrscheinlich war.

1. Kalium dagegen ist normalerweise in so geringen Mengen im Blute enthalten, daß es nicht zwecklos erschien, in einigen Versuchen die Menge der Kaliumionen zu vergrößern. Diese Versuche schienen uns besonders notwendig im Hinblick auf die wichtige Rolle der Kaliumsalze im Zellstoffwechsel. Wie alle Kationen haben wir auch die Kaliumionen in Form ihrer Chloride zugesetzt, was den Vorzug hat, daß die Kohlensäurekapazität auf diesem Wege eine für die Analyse bequeme Lage beibehält. Meist setzen wir dem Blute die nötige Menge in Form von molaren Lösungen zu. Die Zahlenwerte von 2 Versuchen, in denen 0,04 bzw. 0,06 Molen Kaliumchlorid zugesetzt wurden, sind in den Tabellen XXIV und XXV enthalten. Fig. 4, Kurve 1 und 2, gibt eine graphische Darstellung

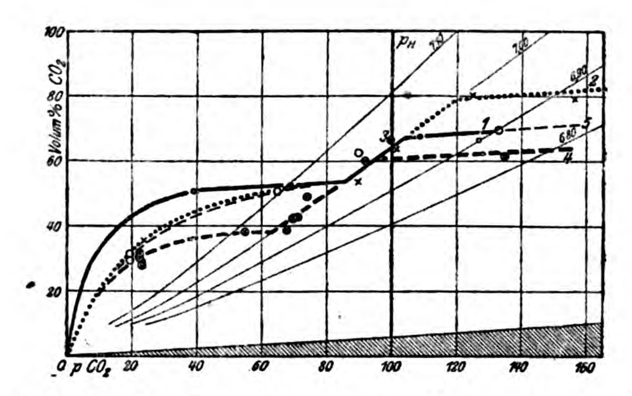


Fig. 4. Einfluß ein- und zweiwertiger Kationen auf die Kohlensäurebindungskurve von Hämolyseblut. Erklärung wie Fig. 1.

Kurve 1 (Tabellen Nr. XXIV). ●———● Saponinhämolyse + KCl.
Kurve 2 (Tabellen Nr. XXV). ×······× Saponinhämolyse + KCl.
Kurve 3 (Tabellen Nr. XXVI). ⊙ — — ⊙ Saponinhämolyse + $CaCl_2$.
Kurve 4 (Tabellen Nr. XXVII). ⊗ — — ⊗ Saponinhämolyse + $CaCl_2$.
Kurve 5 (Tabellen Nr. XXVIII). o — — o Saponinhämolyse + $BaCl_2$.

dieser Versuche. Man sieht, daß durch den Kaliumzusatz der Verlauf der Kurve und die Lage des Knicks nicht beeinflußt wird. Die im Knick liegenden Punkte haben die Wasserstoffzahlen 6,98+ und 6,98, im zweiten Versuch 6,98, 6,99 und 6,99—.

Zweiwertige Kationen.

2. Calcium spielt ebenfalls im Stoffwechsel eine sehr wichtige Rolle. Der normale Calciumgehalt des Blutes war in unseren bisherigen Versuchen fast durchweg durch den Oxalatzusatz entfernt. Daß er keinen Einfluß auf die Lage des Knicks hat, geht aus dem Versuch (Tabelle V) hervor, in dem die Gerinnung durch Defibrinieren verhindert, der normale Kalkgehalt also belassen war. Wir haben zwei weitere Versuche angestellt, bei denen der Calciumgehalt vermehrt wurde durch Zusatz von Chlorcalcium (Tabellen XXVI und XXVII, Fig. 4, Kurven 3 und 4), Auch diese Versuche wurden natürlich an defibriniertem Blut ohne Oxalatzusatz durchgeführt. Entsprechend der Zweiwertigkeit betrug der Chlorcalciumzusatz 0,02 bzw. 0,03 Molen. Die Kohlensäurekapazität verläuft etwas tiefer als in den Kaliumversuchen, sonst zeigen aber auch diese Versuche keine Abweichung von der Norm. Die im Knick liegenden Punkte haben in einem Versuch die Wasserstoffzahlen 6,97+, 6,99 und 7,02, im anderen 6,99+, 7,03— und 7,01. Auch die Calciumionen sind also ohne Einfluß auf die Ladung des Hämoglobins.

3. Barium haben wir in einem Versuche zugefügt (Tabelle XXVIII, Fig. 4, Kurve 5). Wir gaben zu defibriniertem Blute 0,03 Molen Barium chloratum. Der Kurvenverlauf fällt mit dem der einen Kaliumkurve fast vollkommen zusammen. Nur ein einziger Punkt liegt im Knick, ihm kommt die Wasserstoffzahl $p_H = 7,04$ zu, also ein Wert, der etwas von dem gewöhnlichen abweicht und eine Spur außerhalb der üblichen Fehlerbreite der Methode gelegen ist. Da es sich aber nur um einen einzigen Punkt handelt und zudem die Abweichung von der Norm sehr gering ist, möchten wir nicht mit Sicherheit sagen, daß Barium eine solche geringe Veränderung der Lage des Knicks tatsächlich herbeiführt. Wichtig ist, und das geht aus dem Versuch mit Sicherheit hervor, daß Barium, wenn überhaupt, so jedenfalls nur eine ganz geringe Verschiebung des Knicks herbeiführt.

Dreiwertige Kationen.

4. Lanthan wurde in Form von Lanthanchlorid (Merck) zugefügt, in allen Versuchen zu defibriniertem Blut ohne Oxalat-

zusatz. Die starke Wirkung des Lanthans auf kolloidale Ladungen ist bekannt [Mines[1])]. Auch in unseren Versuchen ergab sich ein erheblicher Einfluß. Aber während in allen unseren bisher mitgeteilten Versuchsreihen die Ergebnisse durchaus einheitlich gewesen waren, insofern eine überhaupt wirksame Menge des zugesetzten Ions den Knick stets um denselben Betrag verschob, war dies beim Lanthan anders. Im Versuch Tabelle XXIX, Fig. 5, Kurve 1 wurde die sehr geringe Menge

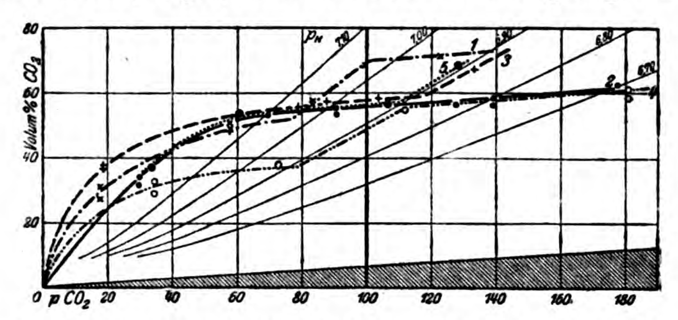


Fig. 5. Einfluß dreiwertiger Kationen auf die Kohlensäurebindungskurve von Hämolyseblut. Erklärung wie Fig. 1.

Kurve 1 (Tabellen Nr. XXIX). ×·—·—·× Saponinhämolyse + Lanthanchlorid, kleine Menge.

Knrve 2 (Tabellen Nr. XXX). •———• Saponinhämolyse + Lanthanchlorid, mittlere Menge.

Kurve 3 (Tabellen Nr. XXXI). +————+ Saponinhämolyse + Lanthanchlorid, große Menge.

Kurve 4 (Tabellen Nr. XXXII). o—··—··—o Saponinhämolyse + Aluminiumchlorid.

Kurve 5 (Tabellen Nr. XXXIII). ⊙·······⊙ Saponinhämolyse + Aluminiumchlorid.

von 0,002 Mol Lanthan zugefügt. Die im Knick liegenden Punkte ergeben die Wasserstoffzahlen p_H = 7,035, 7,04, 7,035, also sehr ähnliche Werte wie in dem einen Bariumversuch mit ganz erheblich größeren Bariumdosen. Der Knick ist ein weniges nach der alkalischen Seite verschoben. An der Richtigkeit der Beobachtung kann trotz der Geringfügigkeit der Verschiebung nicht wohl gezweifelt werden, da alle drei bestimmten Punkte übereinstimmende Werte ergeben.

[1]) G. R. Mines, The action of beryllium, lanthanum, yttrium and cerium on the frog's heart. Journ. of Physiol. **40**, 327, 1910.

In einem weiteren Versuche (Tabelle XXX, Fig. 5, Kurve 2) wurden 0,01 Mol Lanthanchlorid zugefügt. Der Verlauf weicht von dem aller bisherigen Kurven ab. Bis zu einer Wasserstoffzahl $p_H = 6,70$, also bis zum äußersten beobachteten Punkte, tritt in dieser Kurve ein Knick überhaupt nicht auf. Die Entladung des Hämoglobins wird also durch Lanthanzusatz dieser Konzentration weitgehend verhindert.

Im dritten Versuche endlich (Tabelle XXXI, Fig. 5, Kurve 3) wurde eine noch größere Menge Lanthanchlorid, 0,02 Mol, zugesetzt. Diesmal tritt ein Knick wieder auf, aber ebenfalls verspätet, nach der sauren Seite verschoben, bei $p_H = 6,88$.

Wir haben also die merkwürdige Erscheinung, daß sehr kleine Lanthanmengen den Knick nach der alkalischen Seite verschieben, die Entladung des Hämoglobins durch das Wasserstoffion also begünstigen. Mittlere Lanthandosen lassen in dem untersuchten Bezirk einen Knick überhaupt nicht zustandekommen, verhindern also die Entladung des Hämoglobins. Große Lanthandosen wirken dann wieder schwächer als die mittleren, sie verschieben zwar den Knick nach der sauren Seite, erschweren also die Entladung, vermögen sie aber nicht zu verhindern. Das erinnert an die Beobachtungen von Kozawa[1]), der fand, daß mittlere Lanthankonzentrationen die Hämolyse roter Blutkörperchen am stärksten begünstigen, während sie sowohl in schwachen als auch in starken Lösungen relativ geringfügig bleibt. Da es sich auch bei dieser Art der Hämolyse um kolloidale Ladungsvorgänge an der Blutkörperchenmembran handeln dürfte, ist die Beziehung zu unseren Beobachtungen über die Ladungsänderung des Hämoglobins unmittelbar naheliegend.

5. Aluminium bildet ebenfalls ein dreiwertiges Kation. Im Gegensatz zum Lanthanchlorid, das als Salz einer starken Base weitgehend dissoziiert ist, findet sich aber bei Aluminiumchlorid, dem Salze einer schwachen Base, beträchtliche hydrolytische Spaltung, so daß bei gleicher Konzentration des Salzes weniger freie Aluminiumionen auftreten. In zwei Versuchen (Tabellen XXXII und XXXIII, Fig. 5, Kurven 4 und 5) wurde

[1]) Sh. Kozawa, Beiträge zum arteigenen Verhalten der roten Blutkörperchen. II. Kataphorese und Hämolyse. Diese Zeitschr. 60, 146, 1914.

zu Oxalatblut Aluminiumchlorid zugesetzt in der Menge von 0,01 bzw. 0,02 Molen, also in Mengen, die der mittleren und der starken Lanthankonzentration entsprechen. In beiden Versuchen tritt eine Verschiebung des Knicks auf, die aber in beiden Versuchen gleich ist der bei der starken Lanthankonzentration beobachteten. Die im Knick liegenden Punkte haben die Wasserstoffzahlen $p_H = 6{,}88$ — bzw. 6,91 und 6,91. Eine vollständige Verhinderung der Entladung des Hämoglobins wie bei dem mittleren Lanthanversuch haben wir bei unseren beiden Aluminiumversuchen nicht beobachtet. Ob ähnliche Erscheinungen wie bei dem ersten Lanthanversuch mit der ganz geringen Konzentration auch bei Aluminium vorkommen, wissen wir nicht. Unsere Versuche sind zu wenig zahlreich, um daraus weitgehende Schlüsse zu ziehen.

Im vorliegenden Zusammenhange kam es uns auch nicht darauf an, dieses schwierige kolloidchemische Problem aufzuklären. Wir hatten nur nachweisen wollen, ob auch die dreiwertigen Kationen eine Wirkung auf den Ladungsvorgang des Hämoglobins ausüben. Daß dies der Fall ist, scheint uns eine starke Stütze unserer Auffassung von dieser Erscheinung als von einem kolloidalen Vorgang zu sein. Daß das stark dissoziierte Lanthansalz unter bestimmten Bedingungen in der gleichen Konzentration dieselbe Wirkung entfaltet wie das hydrolysierte Aluminiumsalz, beansprucht vielleicht ein darüber hinausgehendes Interesse. Der Widerspruch zu den Beobachtungen von Mines[1]) am Froschherzen ist offenbar nur ein scheinbarer, da wir die Wirkung bei derselben Wasserstoffzahl beobachtet haben, während in den Versuchen von Mines, wie dieser hervorhebt, die Wasserstoffzahl seiner Spülflüssigkeit durch den verschiedenartigen Dissoziationsgrad der verglichenen Salze ungleich gemacht wurde.

Elektrische Ladung und Sauerstoffkapazität des Hämoglobins.

Wir haben bei der Besprechung unserer Versuche bisher nicht ausdrücklich hervorgehoben, daß die Sättigung unseres Blutes mit Kohlensäure im Tonometer bei Gegenwart atmo-

[1]) G. R. Mines, The action of beryllium, lanthanum, yttrium and cerium on the frogs heart. Journ. of Physiol. 40, 327, 1910.

sphärischer Luft vor sich ging, daß also stets reichlich Sauerstoff zugegen war. Auch bei den höchsten von uns verwendeten Kohlensäurespannungen mag der Partiardruck des Sauerstoffs noch etwa 120 mm Hg betragen haben. Bei dieser Sauerstoffspannung ist Hämoglobin bis auf Spuren mit Sauerstoff gesättigt. Die von uns ermittelten Eigenschaften beziehen sich also auf Oxyhämoglobin. Wir haben uns nun die Frage gestellt, ob die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hämoglobinmoleküls durch den Entladungsvorgang eine plötzliche Änderung erleidet. Barcroft[1]) und seine Mitarbeiter haben festgestellt, daß Änderung der Wasserstoffzahl des Lösungsmittels einen deutlichen Einfluß auf die Sauerstoff-Dissoziationskurve des Hämoglobins ausübt. Bei saurerer Reaktion wird prozentual weniger Sauerstoff gebunden. Aber diese Änderung verrät sich nur bei niedrigem Partiardruck des Sauerstoffs in deutlicher Weise. Bei Sauerstoffspannungen von über 100 mm Hg ist auch bei ziemlich saurer Reaktion das Hämoglobin praktisch fast vollkommen mit Sauerstoff gesättigt. Den Einfluß vermehrter Kohlensäurespannung auf den Verlauf der Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins in unseren Versuchen nochmals zu überprüfen, lag nach den Feststellungen Barcrofts keine Veranlassung vor. Das wäre wegen der dazu erforderlichen erheblichen Zeit auch gar nicht durchführbar gewesen. Wir stellten uns nur die Frage, ob mit Auftreten des Knicks eine plötzliche starke Veränderung der Sauerstoffbindung des Hämoglobins auch für hohe Sauerstoffwerte eintritt. Nach den theoretischen Erwägungen von Barcroft und Hill über die Aggregation der Hämoglobinmoleküle unter dem Einfluß des Wasserstoffions und über deren Einfluß auf die Sauerstoffbindung war diese Fragestellung besonders wichtig.

In dem Versuch (Tabellen VII) haben wir deshalb gleichzeitig mit der Kohlensäurekapazität auch die Sauerstoffbindung unserer Blutproben bestimmt, indem wir nach der Vorschrift von Barcroft unser Blut erst mit Ferricyankalium ausschüttelten und dann erst die Kohlensäurebestimmung anschlossen. Die 6 Punkte dieses Versuchs ergaben eine Sauerstoffbindung

---

[1]) J. Barcroft, The respiratory function of the blood. Cambridge 1914.

von 14,0, 13,6, 14,6, 14,4, 14,6 und 15,5 Volum-$^0/_0$. Der Durchschnitt beträgt 14,5 Volum-$^0/_0$. Keiner der Werte weicht von dem Durchschnitt mehr ab, als das nach der Fehlerbreite der Methode zu erwarten war. Gerade der im Knick liegende vierte Punkt entspricht fast absolut genau dem Durchschnitt, und es läßt sich mit Sicherheit ausschließen, daß durch den Knick eine plötzliche Änderung der Sauerstoffbindungsfähigkeit bedingt wäre. Die Höhe des Kohlensäureknicks beträgt in diesem Versuch 15 Volum-$^0/_0$. Es werden also in dem Knick genau so viele Kohlensäuremoleküle gebunden, als von dem Hämoglobin Sauerstoffmoleküle gebunden werden. Auch diese Beobachtung bestätigt die Annahme einer Bindung Mol für Mol.

Zusammenfassung.

Als Titration im Puffergemisch wird ein Titrationsverfahren beschrieben, bei dem als Titer eine schwache Säure (bzw. Base) verwendet wird, deren Salz in der titrierten Lösung enthalten ist. Der Zweck dieser Art der Titration ist die Vermeidung jeden schroffen Sprungs der Wasserstoffzahl. Der Gebrauch der üblichen Indicatoren ist bei dieser Art der Titration ausgeschlossen. Der Verlauf der Titration muß durch Bestimmung der Änderung der Wasserstoffzahl verfolgt werden, entweder auf dem Wege der elektrometrischen Titration (Michaelis), oder im Kohlensäure-Bicarbonatgemisch durch Bestimmung der freien und der gebundenen Kohlensäure.

Mittels der Titration im Puffergemisch lassen sich der Ablauf der Dissoziation schwacher Säuren und Basen, sowie die Vorgänge bei der Ladung und Entladung von Kolloiden in ihrer Abhängigkeit von der Wasserstoffzahl verfolgen.

Nach Hämolyse von Blut durch Saponin, Frieren oder Äther ergibt die Kohlensäuretitration im Puffergemisch eine Unstetigkeit der Kohlensäurebindungskurve, durch die auf ein Molekül Hämoglobin ein Molekül Kohlensäure gebunden wird. Diese Unstetigkeit folgt nicht der Dissoziation eines Elektrolyten nach dem Massenwirkungsgesetz, sondern beginnt bei der Wasserstoffzahl 7,00 und wird bei dieser Wasserstoffzahl vollständig. Die Unstetigkeit zeigt, daß bei $p_H > 7,00$ alle Hämoglobinmoleküle negative Ladung tragen, die sie bei dieser

Wasserstoffzahl vollständig verlieren. Bei $p_H = 6,39$ tritt eine zweite ebensolche Unstetigkeit auf, die darauf hinweist, daß bei dieser Wasserstoffzahl alle Hämoglobinmoleküle positive Ladung annehmen. Die Erscheinung wird mit kolloidalen Ladungsvorgängen erklärt, die dem Massenwirkungsgesetz nicht gehorchen.

Daß es sich um Ladungsvorgänge an kolloidalen Körpern handelt, geht auch aus der Abhängigkeit der Lage des Knicks von andern Ionen als dem Wasserstoffion hervor.

Einwertige Anionen (Chlorid, Nitrat, Lactat), zweiwertige Anionen (Sulfat, Oxalat), einwertige Kationen (Kalium) und zweiwertige Kationen (Calcium) sind ohne Einfluß auf die Lage des Knicks. Bei Barium muß mit der Möglichkeit einer geringen Verschiebung des Knicks gerechnet werden.

Dreiwertige Anionen (Phosphat, Citrat) verschieben den Knick von $p_H = 7,00$ nach $p_H = 6,80$ und sind ohne Einfluß auf die Lage des zweiten Knicks.

Borationen nehmen eine Sonderstellung ein.

Dreiwertige Kationen (Lanthan, Aluminium) bewirken ebenfalls eine starke Verschiebung der Lage des Knicks.

Durch die absolut scharf bei einer bestimmten Wasserstoffzahl eintretende Änderung seiner Ladung eignet sich Hämoglobin besonders gut als Indicator. Im Gegensatz zu den bisher gebräuchlichen stellt Hämoglobin einen neuen Typus von Indicatoren dar, dessen Ladungsänderung sich nicht durch Farbenumschlag, sondern durch Änderung der Kohlensäurekapazität der Lösung verrät. Der wesentlichste Vorzug des Hämoglobins vor zahlreichen gebräuchlichen Indicatoren besteht darin, daß die Ladungsänderung nicht dem Massenwirkungsgesetz gehorcht, sondern bei einer bestimmten Wasserstoffzahl beginnt und bei dieser vollständig wird. Wahrscheinlich teilt Hämoglobin diese Eigenschaft mit einem Teil der bisher gebrauchten Indicatoren.

Die Entladung des Hämoglobinmoleküls hat keine plötzliche Änderung seiner Sauerstoffaffinitität zur Folge.

Versuchsprotokolle.

I. Hämolyseversuche.

I. Oxalatblut + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	12,7	48,3	89,9	118,9	211,7
CO_2-Kapazität (Volum-%)	33,6	59,5	60,2	76,7	86,3
	33,1		59,6		
pH	7,68	7,32	7,02	6,99	6,76
			7,02		

II. Oxalatblut + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	11,7	98,2	159,8	212,3	245,8
CO_2-Kapazität (Volum-%)	24,0	60,9	68,1	72,1	74,0
					75,4
pH	7,59	6,98	6,79	6,67	6,61

III. Oxalatblut + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	12,7	29,9	54,7	191,6
CO_2-Kapazität (Volum-%)	28,4	39,2	49,5	77,7
	31,1	38,3	46,5	
pH	7,68	7,35	7,16	6,76

IV. Oxalatblut + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	13,6	70,6	146,2
CO_2-Kapazität (Volum-%)	28,1	51,2	76,8
			78,8
pH	7,58	7,07	6,90

V. Blut defibriniert + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	21,5	81,2	96,2	105,8	127,3
CO_2-Kapazität (Volum-%)	38,2	59,6	62,9	69,0	71,8
	41,4	55,6			
pH	7,51	7,05	7,01	7,00	6,93

VI. Oxalatblut, durch Frieren hämolysiert.

CO_2-Spannung mm Hg	15,3	49,5	102,2	111,3	150,8	229,5
CO_2-Kapazität (Volum-%)	31,4	56,4	68,7	72,7	81,0	83,9
pH	7,57	7,27	7,016	7,00	6,90	6,70

VII. Oxalatblut. Ätherhämolyse.

CO_2-Spannung mm Hg	12,4	48,7	68,1	97,8	123,8	220,9
CO_2-Kapazität (Volum-%)	26,0	47,8	48,5	59,3	—	77,6
	25,0	45,8	48,7			79,5
pH	7,59	7,22	7,06	6,98		6,69
O_2-Kapazität (Volum-%)	14,0	13,6	14,6	14,4	14,6	15,5

VIII. Oxalatblut. Ätherhämolyse.

CO_2-Spannung mm Hg	14,1	47,3	144,8	198,0
CO_2-Kapazität (Volum-%)	24,8	37,9	58,2	64,2
	25,2	41,9	60,6	
pH	7,52	7,15	6,78	6,65

II. Einfluß der Anionen.

a) einwertige Anionen.

IX. Oxalatblut + Salzsäure 0,015 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	12,9	40,3	59,1	103,3
CO_2-Kapazität (Volum-%)	14,9	24,0	**34,7**	42,3
pH	7,35	**7,01**	**7,01**	6,80

X. Oxalatblut + Salzsäure 0,025 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	12,8	40,9	68,6	104,6	140,5	206,1
CO_2-Kapazität (Volum-%)	12,3 12,0	**24,5**	33,2	36,5	37,9	**41,9**
pH	7,27	**7,02**	6,90	6,73	6,58	6,41

XI. Oxalatblut + Salzsäure 0.033 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	11,7	43,9	94,2	138,2	242,6
CO_2-Kapazität (Volum-%)	**7,3**	21,0	19,7	**25,2**	**45,7**
pH	**7,09**	6,91	6,46	**6,37**	**6,39**

XII. Oxalatblut + Salpetersäure 0,012 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	19,6	37,5	48,2	64,4	77,0	98,0
CO_2-Kapazität (Volum-%)	24,1 22,5	31,4	37,1 37,3	42,5	**49,6** **50,6**	57,1
pH	7,36	7,16	7,11	7,03	**7,01** **7,02**	**6,96**

XIII. Oxalatblut + Milchsäure 0,012 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	16,0	36,4	49,4	63,2	71,7	102,9
CO_2-Kapazität (Volum-%)	19,5 19,7	26,0	**28,7**	**36,3**	38,0	40,2
pH	7,36	7,10	**6,99**+	**6,98**	6,93	**6,68**

b) zweiwertige Anionen.

XIV. Oxalatblut + Schwefelsäure 0,005 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	20,3	41,2	69,1	80,3	105,6
CO_2-Kapazität (Volum-%)	27,5 25,3	32,0 29,8	**43,1**	46,9 46,0	47,3
pH	7,37	7,11	**7,01**	6,96	6,87

XV. Oxalatblut + Schwefelsäure 0,006 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	18,4	37,1	49,8	62,3	103,1
CO_2-Kapazität (Volum-%)	22,7 21,9	28,4	**30,7**	**34,7**	48,3
pH	7,35	7,13	**7,02**	**6,97**	6,86

XVI. Oxalatblut + Oxalsäure 0,006 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	18,1	36,0	47,8	54.9	75,9
CO_2-Kapazität (Volum-%)	19,8 17,4	24,3	**29,5**	**34,5** **31,7**	40,4 40,1
pH	7,28	7,08	**7,02**	7,02 **6,98**	6,83

c) dreiwertige Anionen:

XVII. Oxalatblut + Phosphorsäure 0,0066 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	64,0	66,2	110,5	145,3	156,4
CO_2-Kapazität (Volum-%)	30,9	29,4	**44,2**	49,0	48,7
pH	6,90	6,86	**6,79**	6,69	6,65

XVIII. Oxalatblut + Phosphorsäure 0,015 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	10,7	38,6	95,9	157,5	206,5	242,5
CO_2-Kapazität (Volum-%)	7,2 8,6	**13,0**	30,7	33,7	**43,1**	**49,8**
pH	7,17	**6,76**	6,69	6,45	**6,42**	**6,41**

XIX. Oxalatblut + Phosphorsäure 0,0143 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	12,0	33,4	49,7	73,9	132,8
CO_2-Kapazität (Volum-%)	4,2	**9,3**	**15,7**	23,6	**26,8**
pH		**6,67**	**6,71**	6,70	**6,43**

XX. Oxalatblut + Monophosphat 0,02 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	48,1	82,3	87,8	141,1
CO_2-Kapazität (Volum-%)	31,7	**33,6**	**36,7**	53,4 53,7
pH	7,05	**6,81**	6,82	**6,46**

XXI. Oxalatblut + Citronensäure 0,0066 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	18,7	31,6	46,6	62,0	84,7
CO_2-Kapazität (Volum-%)	14,9 14,2	17,6	**18,5**	27,0	27,8
pH	7,17	7,00	**6,83**	**6,85**	6,71

XXII. Oxalatblut + Citronensäure 0,015 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	10,7	24,2	36,1	49,0	102,3	194,2
CO_2-Kapazität (Volum-%)	7,0	12,3	**17,0**	**17,3**	24,5	**37,3**
pH	7,08	6,97	**6,92**	**6,77**	6,54	**6.38**

XXIII. Oxalatblut + Borsäure 0,03 mol + Saponin,

CO_2-Spannung mm Hg	19,1	49,3	60,3	62,6	85,0	111,3
CO_2-Kapazität (Volum-%)	26,5 26,9	38,6	**45,6**	**44,6** **45,8**	51,3 51,6	52,2
pH	7,41	7,12	**7,09**	**7,07** **7,08**	6,98	6,86

III. Einfluß der Kationen.

a) einwertige Kationen.

XXIV. Oxalat + Kalium chloratum 0,04 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	38,8	68,8	97,7	108,5	126,6
CO_2-Kapazität (Volum-%)	50,6	52,7	**60,5**	**67,3**	66,4
pH	7,35	7,09	**6,98+**	**6,98**	6,90

XXV. Oxalatblut + Kalium chloratum 0,06 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	23,4	66,4	89,2	101,0	124,5	156,0
CO_2-Kapazität (Volum-%)	35,6	51,6	**53,7**	**63,8**	**80,1**	79,1
pH	7,42	7,10	**6,98**	**6,99**	**6,99−**	6,87

b) zweiwertige Kationen.

XXVI. Blut + Hirudin + Calcium chloratum 0,02 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	22,1	67,6	71,0	99,2
CO_2-Kapazität (Volum-%)	31,9	38,8	42,9	66,6
	30,1			
pH	7,40	6,97+	6,99	7,02

XXVII. Blut defibriniert + Calcium chloratum 0,03 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	23,0	54,9	69,2	73,7	91,3	134,4
CO_2-Kapazität (Volum-%)	28,7	38,1	42,1	49,0	60,0	61,3
	28,0					
pH	7,35	7,06	6,99+	7,03—	7,01	6,85

XXVIII. Blut defibriniert + Barium chloratum 0,03 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	19,2	64,8	89,4	133,0
CO_2-Kapazität (Volum-%)	29,3	50,7	62,8	69,8
	31,5			
pH	7,50	7,10	7,04	6,90

c) dreiwertige Kationen.

XXIX. Blut defibriniert + Lanthan. chlorat. 0,002 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	17,7	40,4	57,4	83,0	98,1	122,7
CO_2-Kapazität (Volum-%)	31,0	43,7	48,8	56,9	68,7	71,3
	27,4		50,6	57,6		
pH	7,48	7,26	7,15	7,035	7,035	6,95
				7,04		

XXX. Blut defibriniert + Lanthan. chlorat. 0,01 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	29,8	69,3	90,2	127,1	139,0	177,2
CO_2-Kapazität (Volum-%)	34,0	53,0	53,3	56,7	56,4	62,8
	31,5		55,3		58,7	
pH	7,29	7,09	6,98	6,83	6,79	6,70

XXXI. Blut defibriniert + Lanthan. chlorat. 0,02 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	18,4	57,1	78,9	87,3	103,5	133,0
CO_2-Kapazität (Volum-%)	37,7	48,1	55,6	57,2	58,2	67,1
	36,3					
pH	7,55	7,14	7,05	7,01	6,94	6,88

XXXII. Oxalatblut + Alumin. chlorat. 0,02 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	34,4	72,6	111,7	180,7
CO_2-Kapazität (Volum-%)	52,8	37,7	54,8	61,3
	29,0	38,0		58,6
pH	7,20	6,93	6,88 —	6,67

XXXIII. Oxalatblut + Alumin. chlorat. 0,01 mol + Saponin.

CO_2-Spannung mm Hg	33,2	60,5	106,2	128,0
CO_2-Kapazität (Volum-%)	37,0	53,8	56,6	68,6
pH	7,29	7,16	6,91	6,91

Über Fermentanregung.

Von

Wolfgang Weichardt und Hermann Apitzsch.

(Aus dem Kgl. Hygienischen Instituts der Universität Erlangen.)

(Eingegangen am 1. Juli 1918.)

Mit 1 Figur im Text.

Beeinflussungen von Katalysatoren im Sinne der Lähmung und auch im Sinne der Anregung sind seit den klassischen Untersuchungen von Bredig bekannt. In der letzten Zeit dienten einigen Autoren Anregungen von aus dem Körper gewonnenen Fermenten durch verschiedene Mittel als Grundlage weitgehender theoretischer Annahmen. Bei Durchsicht der Literatur fanden wir, daß die in dem Buche von Gertrud Woker über Katalysatoren, auf Seite 126, angeführten Angaben oft in gleicher Weise in den Arbeiten wiederkehren und ohne weitere Nachprüfung als richtig angenommen werden[1]). Prüft man die experimentellen Grundlagen, nach denen derartige Anregungen gewonnen wurden, nach, so findet man, daß viele der Revision bedürftig sind.

Vielfach ist nicht einmal der reine Chemismus der Vorgänge mit der bei so überaus empfindlichen Reaktionen unbedingt nötigen Kritik behandelt worden.

Es schien uns deshalb wichtig, einiges über die Methodik unserer Nachprüfungen zu veröffentlichen, da es uns bedauerlich erscheint, daß die auf vielfach unsicheren Grundlagen gewonnenen angeblichen Resultate der sogenannten Fermentanregungen in der Literatur immer weiter getragen werden.

Sehr oft ist die Wasserstoffsuperoxydkatalyse als Maß

---

[1]) Siehe z. B. Adolf Feld, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 10, 1918.

verwendet worden, und verschiedene Autoren bedienten sich besonderer Apparate, um den frei werdenden Sauerstoff gasanalytisch zu messen. Wir sind anfangs auch auf diesem Wege gasometrisch vorgegangen.

Erstes Erfordernis ist ein genau durch Wägung oder Messung gut dosierbarer Katalysator. Selbst diese Grundlage ist von einzelnen Autoren nicht genügend beobachtet worden. So begnügte sich ein neuerer Autor damit, „um die zeitraubende Wägemethode“ zu umgehen, mit einem Glasstäbchen durch gelinden Druck die zu vergleichenden Massen bis zu einem bestimmten Teilstrich zusammenzupressen, und glaubte sich von hinreichender Genauigkeit überzeugt zu haben[1]. Ferner wird von diesem und anderen Autoren durchaus nicht die Löslichkeit des Sauerstoffes in der Reaktionsflüssigkeit berücksichtigt. Bei Nichtberücksichtigung schon dieses zuletzt erwähnten Gesichtspunktes erhält man, selbst bei gut dosiertem Katalysator, bei zwei ganz gleich angesetzten Versuchen außerordentliche Differenzen, so daß leicht Anregungen vorgetäuscht werden.

Mit Recht ist deshalb von den verschiedensten Seiten auf die unbedingt einzuhaltenden äußeren Bedingungen, wie gleichmäßiges Schütteln des Reaktionsgemisches, Einhalten konstanter Temperaturen usw., hingewiesen worden. Wir konstruierten uns deshalb in Anlehnung an die Apparatur von J. H. Walton[2] einen in nebenstehender Abbildung gezeichneten Apparat, bei dem die beiden Reaktionskolben in einem Thermostaten sich befanden und durch einen Elektromotor gleichmäßig geschüttelt wurden. Der Katalysator befand sich in einem Eimerchen, das bei Beginn der Reaktionszeit automatisch in den Kolben befördert wurde. Die Reaktionsgefäße standen mit Hempel-Büretten in Verbindung. Trotz aller Vorsicht und genauer Einhaltung der Zeiten und anderen Versuchsbedingungen ließen sich bei zwei parallel angesetzten Versuchen nur äußerst schwierig absolut gleiche Resultate erzielen, so daß man aus einer gelegentlich, ja selbst mehrfach gefundenen Differenz bei Zusatz angeblich anregender Stoffe durchaus

[1]) Weidenfeld, Wiener klin. Wochenschr. **18**, 324.
[2]) Zeitschr. f. physikal. Chem. **47**, 188, 1904.

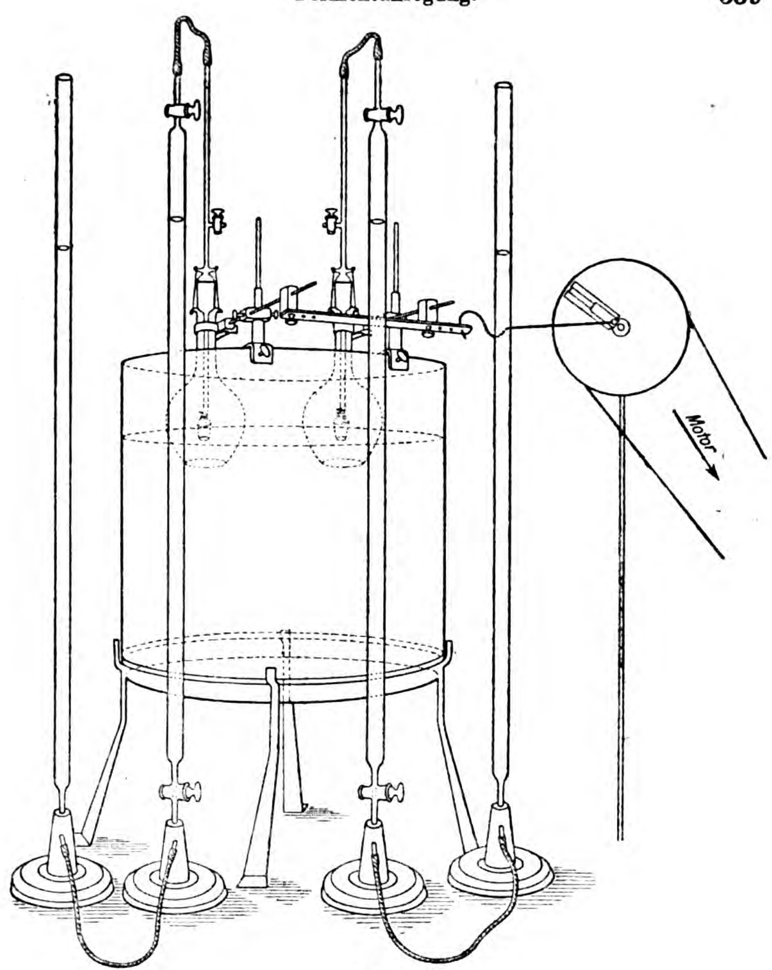


Fig. 1.

keine bindenden Schlüsse ziehen darf. Ein deutliches Bild der Genauigkeit der jeweiligen Methoden gibt die graphische Darstellung der Resultate. Auf Grund dieser Registrierung können wir nur der Meinung von Senter[1]) beipflichten, daß die titrimetrische Untersuchungsmethode der Wasserstoffsuperoxydkatalyse die bei weitem exaktere ist. Hier gewinnt man bei gleicher Versuchsanordnung durchaus gleichmäßig verlaufende Kurven.

---

[1]) Zeitschr. f. physikal. Chem. **44**, 272, 1903.

Zunächst beschäftigten wir uns mit der Beeinflussung des Blutkatalysators.

Um eine durch möglichst wenig eingreifende Mittel hergestellte gleichmäßig zu dosierende Blutkatalase zu erhalten, verzichteten wir auf die Entfernung des Blutfarbstoffes, wuschen, um das Serum möglichst zu entfernen, den Blutkuchen mehrmals mit wenig destilliertem Wasser und extrahierten den gewaschenen Blutkuchen durch wiederholtes Verreiben mit wenig destilliertem Wasser. Die Extrakte wurden zentrifugiert und nach der von Wiechowsky angegebenen Methode in paraffinierten Schalen im Faust-Heim-Apparat bei niederen Temperaturen eingeengt und schließlich im guten Vakuum über Schwefelsäure zum Trocknen gebracht. Man erhielt so leicht sich ablösende Lamellen. Diese lösten sich leicht bis auf einen sehr geringen Rückstand in kaltem Wasser. Die filtrierten Lösungen wurden für jeden Versuch stets frisch bereitet. Die Aufbewahrung flüssiger Präparate unter Toluol garantiert durchaus nicht eine sichere Sterilität längere Zeit hindurch.

Unsere Versuchsanordnung war folgende:

Die zur Herstellung des Katalysators dienenden Trockenpräparate, die dauernd im Eisschrank im Schwefelsäure-Exsiccator aufgehoben wurden, besaßen keine absolut konstante katalytische Wirksamkeit. Sie war am ersten Tage bedeutend stärker, um in wenigen Tagen allmählich abzuklingen und dann während vieler Monate kaum mehr eine Abschwächung zu zeigen. Ebenso zeigten sich geringe Differenzen bei den aus dem Blut verschiedener Tiere hergestellten Präparaten. Zumeist verwandten wir Meerschweinchenblut. Die abgewogenen Mengen des Trockenpräparates wurden zunächst mit wenig Wasser angerieben, die Lösung durch ein Barytfilter filtriert und dann auf ein bestimmtes Volumen gebracht. Auf dem Filter, das gut mit Wasser ausgewaschen wurde, blieben nur ganz geringe rötliche Flöckchen zurück. Die Konzentration der Lösung wurde so genommen, daß ein gleiches Volumen $^{m}/_{80}$-Wasserstoffsuperoxyd innerhalb 2 Stunden fast völlig katalysiert wurde. Dazu genügte in den meisten Fällen eine Konzentration von 0,004 bis 0,001 $^{0}/_{0}$ der Katalysator-Stammlösung. Diese wurde für jedes Versuchspaar frisch bereitet. Zunächst wurden je 45 ccm des Katalysators in 2 trockene

Jenaer Erlenmeyerkolben A und B mittels einer geprüften Bürette abgelassen. In den einen der beiden Kolben (A) kamen hinzu 5 ccm H_2O, in den anderen (B) 5 ccm derjenigen Lösung, deren Beeinflussung auf den Katalysator geprüft werden sollte. In Kolben (A) werden sodann 50 ccm $^m/_{80}$-H_2O_2 einfließen gelassen, der Kolbeninhalt gut durch Umschwenken durchgemischt und ebenfalls mittels einer genauen Bürette je 5 ccm in 8 trockene kleine Jenaer Titrierkölbchen abgelassen. Letztere wurden sofort, um den Inhalt vor Staub zu schützen, durch darübergestülpte Bechergläschen verschlossen. In gleichen Zeitintervallen (genau nach 15 Minuten vom Einfließen des H_2O_2 an gerechnet) wurde die Wirkung des Katalysators durch Zugabe von je 5 ccm verdünnter H_2SO_4 in die Kölbchen unterbrochen und das nicht zersetzte H_2O_2 mit $^m/_{500}$-$KMnO_4$ titriert. Nach Ablauf der ersten 35 Minuten, während deren die Beeinflussung des Katalysators hätte stattfinden können, wurden in den Kolben B ebenfalls 50 ccm H_2O_2 gegeben und im übrigen wie mit A verfahren. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur durchgeführt. Da ja nach den bisherigen Erfahrungen der Temperaturfaktor der H_2O_2-Katalyse nur ein kleiner ist und unsere Versuche unter den gleichen Bedingungen nebeneinander ausgeführt wurden, haben wir von der Anwendung von Thermostaten Abstand genommen. Unter diesen gleichen Verhältnissen, wobei ganz besonderer Wert auf möglichst genaues Abmessen, Innehalten der Zeiten und selbstverständlich auf peinlichste Sauberkeit der benutzten Gefäße gelegt wurde, wurden vorzügliche Resultate erhalten. Diese wurden in ein Koordinatensystem, die verbrauchten Kubikzentimeter Permanganat als Ordinate, die Zeiten als Abszisse, eingetragen, wobei der bei jedem Versuch neu bestimmte Titer vom 2,5 ccm $^m/_{80}$-H_2O_2 + 2,5 ccm H_2O als Anfangspunkt der Kurve diente. Der kleinste Fehler machte sich in dem Verlauf der Kurven bemerkbar, während einwandfreie Versuche sofort als solche erkennbar waren. Es sei bemerkt, daß anstatt einer mehr oder weniger flachen Kurve niemals eine Gerade erhalten wurde, wie sie der Verlauf bei einer Reaktion I. Ordnung erfordern würde.

Während es ein leichtes ist, durch die verschiedensten Zusätze Lähmungen des Katalysators nach-

zuweisen, sind wir bisher auf keine Konzentration bzw. Substanz gestoßen, bei der deutliche Anregung festzustellen war. Die große Zahl unserer Versuche im einzelnen zu beschreiben, würde zu weit führen.

Daß vielleicht Anregungen bei einer auf anderem Wege hergestellten Blutkatalase oder bei komplizierten Versuchsanordnungen beobachtet werden können, soll nicht in Abrede gestellt werden.

Die komplizierten Versuchsanordnungen haben natürlich den Nachteil, in ihren Einzelheiten schwer überblickbar zu sein, und die Resultate sind deshalb häufig beim Fehlen der einen oder anderen oft unkontrollierbaren Bedingung nicht reproduzierbar[1]).

Jakoby[2]) hat in letzter Zeit die Beeinflussung der fermentativen Harnstoffzersetzung durch Sojaurease gemessen, indem er das bei der fermentativen Spaltung frei gewordene Ammoniak bestimmte. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß eine wässerige Harnstofflösung bei höheren Temperaturen in Kohlensäure und Ammoniak gespalten wird. Wenn also angegeben wird, daß 15 bis 20 Minuten überdestilliert worden sind, so müssen die Anregungen oder Lähmungen des Fermentes durch bestimmte Substanzen so starke sein, daß die nicht unerheblichen Versuchsfehler bei diesen Anordnungen bei weitem übertroffen werden.

Wir haben, da uns die ganze Frage vom allgemein biologischen Standpunkte aus[3]) interessierte, den durch Wasserzersetzung des Harnstoffes bei dieser Versuchsanordnung entstehenden Fehler in folgender Versuchsreihe studiert:

---

[1]) Deutliche Anregung des Blutkatalysators bei Verwendung nach von Liebermanns Vorschrift hergestellten Terpentinölwassers aus altem bei Sonnenlicht eingetrockneten Terpentinöl als Sauerstoffträger sah der eine von uns im Verein mit Stötter (Arch. f. Hyg. 75, 265 und Schwenk in der Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. 1, H. 3/4, 282). Diese Anregungen blieben jedoch aus, als Kriegsterpentin als Ausgangsmaterial verwendet werden mußte.

[2]) Jakoby, diese Zeitschr. 69, 117, 1915.

[3]) Weichardt, W., Über Proteinkörpertherapie. M. M. W. 22, 581 bis 585, 1918.

I.

20 ccm einer $2^0/_0$igen wässerigen Harnstofflösung + 11 ccm Wasser wurden der Wasserdampfdestillation unterworfen, das Destillat mit $^n/_{10}$-Salzsäure und Methylorange als Indicator titriert[1]).

Nach 20 Minuten	Verbrauch an $^n/_{10}$-HCl: 0,5 ccm
nach weiteren 20 Minuten	„ „ „ 0,9 „
„ „ 15 „	„ „ „ 0,95 „

Das Wasserdampfdestillat von 100 ccm des zur Lösung verwandten dest. Wassers verbrauchte

nach 20 Minuten: 0,1 ccm $^n/_{10}$-HCl.

II.

Das Wasserdampfdestillat von 20 ccm einer $2^0/_0$igen wässerigen Harnstofflösung + 10 ccm Wasser verbrauchte:

nach		20	Minuten	0,55 ccm	$^n/_{10}$-HCl
nach	weiteren	20	„	0,9 „	„
„	„	20	„	1,05 „	„
„	„	20	„	1,65 „	„
„	„	20	„	1,55 „	„

Es war vorauszusehen, daß durch Cyankaliumzusatz die hydrolytische Spaltung des Harnstoffes beschleunigt wird. Wir setzten deshalb Cyankalium in ganz denselben Konzentrationen, die für eine Fermentanregung verantwortlich gemacht werden[2]), unserem System zu und erhielten folgende Werte:

II.

Bei der einfachen Destillation von 100 ccm einer $2^0/_0$igen wässerigen Harnstofflösung verbrauchte das Destillat nach ca. 30 Minuten 0,3 ccm $^n/_{10}$-HCl.

Nach Zusatz von 1 ccm $1^0/_0$iger KCN-Lösung zu 20 ccm einer $2^0/_0$igen Harnstofflösung + 10 ccm H_2O war der Verbrauch an $^n/_{10}$-HCl bei der einfachen Destillation

---

[1]) Wir möchten nur an die Abhängigkeit des Resultates von der durch die Stärke des Dampfstromes bedingten Geschwindigkeit der Destillation erinnern.

[2]) Jakoby, diese Zeitschr. 76, 280, 1916.

nach	15 Minuten	1,1 ccm	
„	45 „	1,95 „	

nach Zusatz von 10 ccm KCN-Lösung nach 45 Minuten 3,4 ccm HCl.

III.

Bei der Wasserdampfdestillation von 20 ccm 2%iger Harnstofflösung + 10 ccm-H_2O + 1 ccm-KCN war der Verbrauch des Destillates

nach	20	Minuten	0,85 ccm	$^n/_{10}$-HCl
nach weiteren	20	„	1,0 „	„
„ „	20	„	1,3 „	„

Bei der Wasserdampfdestillation von 20 ccm 2%iger Harnstofflösung + 10 ccm-H_2O + 10 ccm 1%iger KCN war der Verbrauch des Destillats

nach	20	Minuten	1,3 ccm	$^n/_{10}$-HCl
nach weiteren	20	„	1,4 „	„
„ „	20	„	1,5 „	„
„ „	20	„	1,25 „	„

Das Cyankalium war das z. Z. reinste von C. A. F. Kahlbaum gelieferte für die Analyse ohne Garantieschein.

Professor Jakoby, dem wir unsere Bedenken in bezug auf die erheblichen Fehler der Methode mitteilten, war so liebenswürdig, uns eine Probe seiner Urease zur Verfügung zu stellen, mit der nach seinen Angaben trotz der vorhandenen Fehlerquellen eine Anregung durch Cyankalium von bestimmter Konzentration festzustellen ist. Mit diesem Präparate haben wir die Angabe Jakobys nachgeprüft.

Um alle Fehler auszuschalten, bestimmten wir zunächst, ob eine Korrektur, durch Aufnahme von Alkali aus dem Destillationsaufsatz und dem Kühler bei der Dampfdestillation notwendig wurde. Sie betrug nach einstündiger Destillation 0,2 ccm $^n/_{10}$-Säure. Auch der Titer des Kolbeninhaltes (Jenaer Glas) war von 0 innerhalb 105 Minuten auf 0,5 ccm $^n/_{10}$-Säure gestiegen, was für die Zersetzung des Harnstoffs nicht ohne Einfluß sein dürfte.

Sodann stellten wir nochmals fest, daß die bei der Wasser-

dampfdestillation erfolgende Zersetzung einer 2 %igen Harnstofflösung durch Cyankaliumzusatz eine Zunahme erfährt.

Der Verbrauch an $^{n}/_{10}$-Säure betrug bei der Dampfdestillation

I. von 20 ccm 2 %igem Harnstoff

„ 11 „ Wasser nach	20	Minuten	0,5 ccm
nach weiteren	20	„	0,9 „
„ „	20	„	1,0 „
			2,4 ccm
Korrektur für Aufsatz und Kühler			0,2 „
Verbrauch nach 60 Minuten			2,2 ccm[1])

II. 20 ccm 2 %iger Harnstoff, 10 ccm 1 %iges KCN, 1 ccm H_2O

nach 20 Minuten	1,25 ccm
nach weiteren 20 Minuten	1,3 „
„ „ 20 „	1,35 „
	3,9 ccm
Korrektur	0,2 „
Verbrauch nach 60 Minuten	3,7 ccm.

III. 20 ccm 2 %iger Harnstoff, 10 ccm H_2O, 1 ccm 1 %iges KCN

nach 20 Minuten	0,85 ccm
nach weiteren 20 „	0,75 „
„ „ 20 „	0,9 „
	2,5 ccm
Korrektur	0,2 „
Verbrauch nach 60 Minuten	2,3 ccm

Die Ergebnisse unserer Versuche bei Verwendung der Jakobyschen Urease waren folgende:

I. 10 ccm 0,2 %ige Urease (2 mal filtriert), 1 ccm Toluol, 1 ccm Olivenöl, 20 ccm 2 %iger Harnstoff blieben 16 Stunden 3 Minuten im Brutschrank bei 21°, dann genau 25 Minuten mit Wasserdampf destilliert,

---

[1]) Der Verbrauch an $^{n}/_{10}$-Säure bei der Dampfdestillation von 21 ccm Wasser und 10 ccm 1 %igem KCN war nach Abzug der Korrektur gleich 0.

Verbrauch für übergegangenes NH_3: 19,9 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4
17,75 „ „
Differenz 2,15 ccm

II. Die gleiche Versuchsanordnung, Dauer der Einwirkung $15^1/_2$ Stunden, Dauer der Destillation 25 Minuten.

Verbrauch für übergegangenes NH_3: 22,5 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4
21,1 „ „
Differenz 1,4 ccm

III. Die gleiche Versuchsanordnung, Dauer der Einwirkung 15 Stunden 8 Minuten, Dauer der Dampfdestillation 30 Minuten.

Verbrauch für NH_3: 19,5 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4
18,5 „
Differenz 1,0 ccm

IV. 10 ccm $2\,^0/_0$ige Urease, 20 ccm $2\,^0/_0$iger Harnstoff, 1 ccm Toluol, 1 ccm Olivenöl, dazu im Kolben A 1 ccm $0{,}01\,^0/_0$iges KCN, im Kolben B 1 ccm H_2O. Dauer der Einwirkung 15 Stunden 35 Minuten bei 21^0, Dauer der Destillation 30 Minuten.

Verbrauch für NH_3 bei A 26,7 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4
B 20,6 „
Differenz 6,1 ccm

V. Versuchsanordnung wie bei IV, Kolben A enthielt wieder 1 ccm $0{,}01\,^0/_0$iges KCN, Kolben B 1 ccm H_2O, Dauer der Einwirkung 17 Stunden, Dauer der Destillation 30 Minuten.

Verbrauch für NH_3 bei A 25,7 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4
B 19 „
Differenz 6,7 ccm

Bei der Wiedergabe dieser letzten 5 Doppelversuche ist keinerlei Korrektur angebracht. Wenn auch die Differenzen bei den einzelnen Doppelversuchen in Anbetracht der bei solchen Untersuchungen unbedingt notwendigen Genauigkeit ziemlich erhebliche sind, so fallen sie doch, wie man wohl zugeben muß, unter die erlaubte Fehlergrenze, zumal sich die Korrektur für die 5 Ureasedoppelversuche, nimmt man auf die für die letzteren reduzierten Verhältnisse Rücksicht, verkleinern würde. Wir können also in Übereinstimmung mit Jakoby eine Akti-

vierung der Urease durch Cyankalium, wenigstens unter den gewählten Bedingungen, feststellen.

Bei Versuchen über Fermentwirkungen scheint uns außer den erwähnten noch ein Gesichtspunkt ganz besonders beachtenswert zu sein, von dem auch Abderhalden in seiner mit Fodor veröffentlichten Arbeit[1]) „Forschung über Fermentwirkungen" ausgegangen ist und auf die zuerst Sörensen[2]) und später L. Michaelis[3]) in dieser Zeitschrift hinwiesen: Die Beachtung der jeweiligen H-Ionenkonzentration.

Jedenfalls sind alle Angaben über angebliche Anregungen, wenn bei den Versuchsanordnungen elektrometrische Messungen fehlen, erneut mitZuhilfenahme dieser Maßmethoden zu studieren. In dieser Veröffentlichung wollten wir, wie bereits eingangs gesagt, nur auf Fehlerquellen hinweisen, die außer den auf rein physikalisch-chemischen Gebieten liegenden häufig nicht berücksichtigt sind. Wir hoffen die mit der beschriebenen Methodik gewonnenen Erfahrungen unter günstigeren Arbeitsbedingungen nach jener Richtung zu ergänzen.

---

1) Fermentforschung, **1**, 533, 1916.

2) Diese Zeitschr. **21**, 131, 1909,

3) Diese Zeitschr. **53**, 320, 1913; **60**, 91, 1914; **62**, 295, 1914.

Arsenspeicherung und -ausscheidung nach Einverleibung von Salvarsanserum- und Salvarsanwasserlösungen.

Von

Hans Bergmann.

(Aus der Hautklinik der Universität Jena.)

(Eingegangen am 14. Juni 1918.)

Aus der Jenaer Hautklinik sind einige Arbeiten hervorgegangen, die die Giftigkeit, die Ausscheidung, die klinische Wirksamkeit von Salvarsanserumlösungen im Vergleich zu Salvarsanwasserlösungen zum Gegenstand haben. Von v. Schubert und Spiethoff, die ganz unabhängig voneinander Salvarsaneigenserumlösungen anwendeten, stammen die ersten Veröffentlichungen. Spiethoff stellte die Frage von vornherein auf tierexperimentelle Grundlage und zog zuerst die Giftigkeit, dann die Ausscheidung in den Kreis der Untersuchungen. Bei Auflösung des Salvarsans in H_2O stellte Spiethoff folgendes fest: Bei einer Dosis von 0,45 g Reinsalvarsan pro kg Kaninchen betrug die Mortalität 100%. Von den vier gespritzten Tieren starben zwei schon nach einigen Stunden, je eins nach einem und drei Tagen. Bei einer Dosis von 0,3 g auf das kg Reinsalvarsan starben 90% der Tiere; die überlebte Zeit betrug einige Stunden bis zu 18 Tagen. Die Toleranzdosis war pro kg Kaninchen 0,15 g Reinsalvarsan. Günstiger wurden die Verhältnisse bei der Lösung des Salvarsans im arteigenen Serum. Die Dosis von 0,45 g Reinsalvarsan überstand kein Tier. Die Überlebungstage waren aber größer als bei H_2O-Lösungen, sie betrugen 1,10 und 22 Tage. Bei einer Dosis von 0,3 g Reinsalvarsan trat eine Mortalität von $33{,}3\%$ auf. Roick konnte die Ergebnisse Spiethoffs auch bei Versuchen mit dem Salvarsannatrium bestätigen. Alle Kaninchen erhielten

auf das kg 0,15; die mit konzentrierten wäßrigen Lösungen gespritzten Tiere starben unter Krampferscheinungen sofort, die Serumtiere zeigten nach der Einspritzung nicht die geringsten Krankheitserscheinungen. Kötter stellte fest, daß die Ausscheidung durch den Harn nach Serumeinspritzungen eine bedeutend längere ist als nach konzentrierten wäßrigen, und Treupel, daß das Salvarsan einer wäßrigen Lösung länger in der Blutbahn verweilt als das einer Serumlösung. Eine abweichende klinische Wirksamkeit der wäßrigen und Serumlösung konnte bisher noch nicht ermittelt werden (Treupel).

Nachdem so erst einmal Unterschiede zwischen den beiden Injektionsarten festgelegt waren, handelte es sich noch darum, diese quantitativ zu gestalten. Von einer quantitativen Bestimmung des Salvarsans als solchem mußte ich leider absehen. Weder der Abelinsche noch der Ehrlich-Bertheimsche Farbstoff ließ sich, im Urin gelöst, verwenden. Auch die Anwendung des Pulvrichschen Vergleichscolorimeters führte zu keinem Ergebnis. Also blieb nur die Bestimmung der As-Ausscheidung übrig, die zwar nicht unmittelbar in Vergleich zu setzen war mit den qualitativen Untersuchungen, von der aber belangreiche Aufschlüsse über das Verhalten des Salvarsans bei der Ausscheidung zu erwarten waren, da die As-Werte sich mit quantitativ geschätzten Werten der Abelinschen Reaktion vergleichen ließen.

Da sich nun sofort zeigte, daß auch über die Verarbeitung und Ausscheidung der konzentrierten wäßrigen Salvarsanlösung, die wohl augenblicklich die verbreitetste Injektionsart darstellt, noch große Unklarheiten bestanden, sah ich meine erste Aufgabe darin, mir darüber Klarheit zu verschaffen, um dann einen exakten zahlenmäßigen Vergleich herbeiführen zu können.

Über die Ausscheidung des Salvarsans liegen eine Reihe Arbeiten vor, die alle anzuführen überflüssig erscheint. Erstens sind sie fast vollständig von Meirowsky und Kretzmer besprochen worden, und zweitens beziehen sie sich fast alle auf Einverleibungsarten, die heute veraltet und unzweckmäßig erscheinen. Es ist deshalb eine genaue Bewertung dieser Arbeiten fast vollkommen ausgeschlossen. Die meisten dieser Arbeiten befassen sich mit der Ausscheidung des Salvarsans als Arsen durch den Urin. Einige Autoren haben auch andere Exkrete

untersucht und stellen eine Ausscheidung durch den Darm, durch die Haut, durch die Speicheldrüsen usw. fest. Für quantitative Bestimmungen kann man die Ausscheidung durch die Haut vernachlässigen. Es handelt sich da, falls nicht ganz besondere Verhältnisse vorliegen, um unwägbare Werte. Mehr umstritten und deshalb näher zu betrachten ist die Ausscheidung durch den Darm. Schon die ersten, die brauchbare Bestimmungen der Salvarsanausscheidung machten, Fischer und Hoppe, geben Werte an über die Ausscheidung durch den Stuhl. In der Folgezeit finden sich zahlreiche, meist wenig verwertbare Angaben über Arsenbefunde im Stuhl oder im Darm. Wichtig erscheint vor allem die von Ullmann genau festgestellte Arsenspeicherung in Leber und Galle.

Als ich bei einem meiner Fälle eine äußerst geringe As-Ausscheidung im Urin fand, untersuchte ich dauernd den Stuhl. Dabei fand ich fast immer Spuren von As, bekam aber nie quantitative Werte. In später von verschiedenen Kranken entnommenen Stühlen fand sich immer Arsen in Spuren, quantitative Bestimmungen ließen sich nie ausführen. Als ich hierauf bei der Untersuchung der Organe eines mit Salvarsan kräftig behandelten Tieres den Enddarm mit dem darin enthaltenen Kot getrennt vom übrigen Darm untersuchte, ließ sich in ihm kein As nachweisen, während der übrige Darm eine verhältnismäßig reichliche Menge aufwies. Ich möchte nun hieraus, da es sich bis jetzt nur um ein einziges Tier handelt, nicht den Schluß ziehen, daß die Darmausscheidung des Salvarsans gänzlich zu vernachlässigen ist — der Beweis dafür müßte erst durch eingehendere Untersuchungen erbracht werden —, doch möchte ich behaupten, daß die Werte der As-Ausscheidung durch den Darm, die frühere Untersucher festgestellt haben, zusammenhängen mit den früher vielfach beobachteten Reizerscheinungen des Darmtraktus, wie Erbrechen, profuse Durchfälle usw. und möchte vorschlagen, den von Engwer in bezug auf die Arsenausscheidung durch Urin und Stuhl aufgestellten Satz: Man weise den Inhalt eines Fasses an einem kleinen seitlichen Abflußrohr nach und übersehe dabei das Loch im Boden, umgekehrt anzuwenden. Nach meiner Überzeugung wird der größte Teil des mit der Galle ausgeschiedenen Arsens im Darm wieder resorbiert.

Nach dem oben Gesagten mußten sich meine Untersuchungen vorerst darauf richten, exakte Vergleichswerte über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin zu gewinnen. Eine hierfür geeignete Methode der Arsenbestimmung erhielten wir freundlicherweise von den Höchster Farbwerken. Diese zeichnet sich gegenüber den anderen As-Bestimmungen durch verhältnismäßige Einfachheit und Genauigkeit aus; ich lasse eine kurze Beschreibung hier folgen.

Zur Bestimmung von As im Harn ist die Methode von F. Lehmann zu empfehlen.

500 ccm Harn werden mit 2,5 g gepulvertem Kaliumpermanganat kalt verrührt und auf dem Drahtnetz zunächst über großer, gegen Schluß über kleiner Flamme und unter Umrühren bis fast zur Trockne eingedampft. Lästig fallendes Schäumen verhindert man durch eventuellen Zusatz von 0,3 bis 0,5 g Paraffin. Den feuchten Salzrückstand verreibt man gleichmäßig mit 5 g gepulvertem Permanganat und 10 ccm verdünnter Schwefelsäure. Nach 3 bis 5 Minuten fügt man unter Umrühren 20 ccm konzentrierte Schwefelsäure hinzu und läßt so lange unter dem Abzuge stehen, bis die reichliche Gasentwicklung vorüber ist. Nun vermischt man mit 30 ccm offizinellem 3 %igen H_2O_2 und erhitzt zur Verjagung von freiem Cl bis zum Sieden. Die heiße Flüssigkeit gießt man in einen Kjeldahlkolben ein, spült mit 30 ccm konzentrierter Schwefelsäure nach, gibt 5 g entwässertes Ferrosulfat zu und kühlt ab. Sodann versetzt man die Mischung mit 50 g Natriumchlorid und destilliert mit verlängertem Stutzerschen Kugelaufsatz auf dem Sandbade ab. Als Vorlage dient ein Einliter-Erlenmeyerkolben mit 100 ccm Wasser und 40 g Natriumbicarbonat. Sobald letzteres vollständig oder bis auf einen geringen Rest zersetzt ist, unterbricht man die Destillation, alkalisiert nötigenfalls das Destillat nach dem Erkalten mit Natriumbicarbonat, filtriert und titriert mit $^n/_{10}$- bzw. $^n/_{100}$-Jodlösung (Stärkelösung als Indicator). 1 ccm $^n/_{10}$-J — 0,003748 g As — 0,00495 g As_2O_3. 0,05 ccm $^n/_{10}$-J sind als Umschlagsblindverbrauch vom Titrationsergebnis in Abzug zu bringen.

Der Verlauf der einzelnen Untersuchungen war folgender. Der ganze Urin von 24 Stunden wurde gemessen und je nach der Menge in 3 bis 6 gleiche Teile geteilt, so daß sich die Menge der einzelnen Teile zwischen 500 und 800 ccm bewegte, das letztere aus rein technischen Gründen. Es wurden nun im allgemeinen alle Teile untersucht, nur bei großen Urinmengen mußte ich aus Zeitmangel davon absehen, doch wurde auch dann mindestens die Hälfte untersucht. Diese Art der Untersuchung war ja wegen des Zeitaufwandes, den die Analysen erforderten — es handelte sich um weit über 1000 Analysen —, sehr unbequem, doch gewährte sie mir vollständige Zuverlässigkeit meiner Ergebnisse. Ich gehe jetzt zur Besprechung dieser über und habe dazu

von beiden Injektionsarten je 3 Fälle zusammengestellt, einige andere mußte ich wegen eintretender klinischer Komplikationen und Fehler in den Analysen ausschließen. Die Ausscheidungswerte sind im allgemeinen höher als die meiner Voruntersucher. Eine vollkommen genügende Erklärung dieses Mißverhältnisses vermag ich nicht zu geben. Nach meinen Erfahrungen nehme ich an, daß entweder brüsk eine einmalige hohe Gabe einverleibt und dann die Ausscheidung untersucht wurde, wobei natürlich durch die auftretenden, aber klinisch übersehenen Reizerscheinungen Unregelmäßigkeiten in der Ausscheidung verursacht wurden, oder daß nach einer Reihe von Salvarsaneinspritzungen eine beliebige herausgegriffen und deren Ausscheidung bestimmt wurde, wobei unkontrollierbare Anpassungsvorgänge im Organismus unberücksichtigt blieben. Ich hatte Gelegenheit, bei zweien meiner Fälle einen bis zwei Monate nach Ablauf der Untersuchungsreihe nochmals die Ausscheidung einer Einspritzung zu untersuchen und fand beide Male eine vollständige Änderung der anfänglichen Ausscheidungsart. Bei den aufgeführten Fällen habe ich die Ausscheidung in den ersten 5 Wochen fortlaufend untersucht; beginnend mit Neusalvarsan Dosis 1, nach 5 Tagen Dosis 2, darauf nach 6 Tagen Dosis 3 und darauf nach 6 Tagen Dosis 4.

Meine Ergebnisse finden sich in den beiden folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle I.

Salvarsan in physiologischer Kochsalzlösung und im Serum.

	N.-S. 1	N.-S. 2	N.-S. 3	N.-S. 4	
Börner . . .	0,00306	0,0066	0,00859	0,0115	Physiol. Kochsalzlösg.
Schöwe. . .	0,0023	0,00798	0,00886	0,01165	„
Lerius . . .	0,00377	0,0069	0,00793	0,0102	„
Altenfelder .	0,00218	0,00377	0,00265	0,00361	Serum
Schuchardt .	0,00219	0,00238	0,00397	0,00379	„
Brößke . . .	0,00120	0,00215	0,00267	0,00234	„

In N.-S. 1 sind 0,004824 g As
„ „ 2 „ 0,009648 „ „
„ „ 3 „ 0,014472 „ „
„ „ 4 „ 0,019296 „ „

Aus den Zahlen der Tabellen ergibt sich ohne weiteres, daß, abgesehen von den individuellen Schwankungen, die Ausscheidung der wäßrigen Salvarsanlösung erheblich stärker ist als die der Serumlösung. Aus Tabelle II ersieht man sofort, daß die Ausscheidung bei Serumlösung am 1. Tag verhältnismäßig stark ist, daß sie aber am 2. Tag sehr schroff abfällt und am 3. und 4. Tage zu kaum nachweisbaren Werten führt, während wir bei wäßriger Lösung ein langsames Absinken der Ausscheidung vorfinden, so daß sich Arsen immer bis zu der am 7. Tag erfolgenden nächsten Einspritzung nachweisen läßt.

Da sich klinisch nie Reizerscheinungen von seiten innerer Organe bei Serumlösung nachweisen ließen, also auch der Harn nie pathologische Bestandteile enthielt, ist anzunehmen, daß es sich hier um eine Aufspeicherung des Salvarsans im Organismus handelt. Ob hierbei die Deponierung in den parenchymatösen Organen vor sich geht oder ob das Salvarsan oder seine Abbauprodukte länger im Blute kreisen, darüber möchte ich mir jetzt kein Urteil erlauben, wenn auch die Treupelschen Untersuchungen dafür zu sprechen scheinen, daß das Salvarsan, in Serum gelöst, schneller aus der Blutbahn verschwindet als bei der Lösung in physiologischer Kochsalzlösung oder in Wasser. Daß eine Aufspeicherung in den Blutkörperchen stattfindet, kann ich ablehnen, da ich bei 10 As-Bestimmungen nie wesentliche Unterschiede zwischen Blut und Serum gefunden habe. Eine quantitative Bestimmung des As im Blut dauernd, wie sie zur Entscheidung dieser Frage nötig wäre, verbietet sich von selbst durch die dazu nötigen großen Blutmengen.

Wie verhalten sich nun diese soeben besprochenen Werte zu den von Kötter mit Hilfe der Abelinschen Reaktion gefundenen, mit anderen Worten, in welchem Verhältnis stehen As-Ausscheidung und Ausscheidung des reinen oder nur wenig veränderten Präparates? Bevor ich mich diesem Vergleich zuwenden kann, muß ich einige Worte über Wesen und Bedeutung der Abelinschen Reaktion vorausschicken. Abelin weist das Salvarsan durch eine in demselben enthaltene diazotierbare Gruppe nach. Er kuppelt sie mit einem Phenol, und zwar mit Resorcin, das er zu diesem Zwecke am geeignetsten fand, und erhält so einen charakteristischen Farbstoff. Gleich nach der Veröffentlichung der Abelinschen Untersuchungen traten Gegner auf, die behaupteten, die Reaktion sei nicht spezifisch für das Salvarsan, man weise nur einen zyklischen Körper nach, ähnlich denen, die wir mit Hilfe der Ehrlichschen Diazoreaktion im Organismus feststellen können. Sie fordern, daß zum Beweise der Spezifizität der Reaktion mindestens der Nachweis des Arsens in dem Farbstoff geführt werde. Ich habe in der Literatur nichts darüber gefunden, daß diese so einfache Forderung von irgendeiner Seite erfüllt worden wäre, wenigstens nicht für den Abelinschen Farbstoff. Bornschein

Tabelle

Eigenserum.

		As-Ausscheidung			Urinmenge		
		Altenfelder	Brößke	Schuchardt	Altenfelder	Brößke	Schuchardt
N. 9. I.	1.	0,0012	0,00086	0,0011	1640 ccm	1860 ccm	1425 ccm
	2.	0,00086	0,00034	0,00067	1390 „	2080 „	1600 „
	3.	0,00012	—	0,00042	1725 „	—	1850 „
	4.	—	—	—	—	—	—
	5.	—	—	—	—	—	—
N. 9. II.	1.	0,00161	0,0012	0,0019	1740 ccm	1360 ccm	1400 ccm
	2.	0,00086	0,00081	0,00036	1560 „	1565 „	1960 „
	3.	0,00072	0,00014	0,00012	1760 „	1485 „	1355 „
	4.	0,00045	—	—	1225 „	—	—
	5.	0,00013	—	—	1260 „	—	—
	6.	—	—	—	—	—	—
N.9.III.	1.	0,00098	0,0011	0,0021	1760 ccm	2090 ccm	2100 ccm
	2.	0,00064	0,00096	0,00084	2300 „	1920 „	2155 „
	3.	0,00076	0,00057	0,00071	1420 „	1650 „	1685 „
	4.	0,00027	0,00004	0,00032	1280 „	1870 „	1800 „
	5.	—	—	—	—	—	—
	6.	—	—	—	—	—	—
N.9.IV.	1.	0,002	0,0014	0,0026	1320 ccm	2360 ccm	2100 ccm
	2.	0,00091	0,00074	0,00094	1340 „	1580 „	2050 „
	3.	0,00049	0,0002	0,00025	1620 „	1425 „	2250 „
	4.	0,00021	—	—	2320 „	—	—
	5.	—	—	—	—	—	—
	6.	—	—	—	—	—	—

hat schon vor längerer Zeit für eine ähnliche Farbe den Nachweis erbracht. In modifizierter Form läßt sich dieser Nachweis leicht auch für Abelins Farbe führen. Es bleibt nun noch die zweite Frage zu erledigen, ob und wie weit Spaltungsprodukte des Salvarsans diese Probe geben können.

Es konnte ja meine Aufgabe nicht sein, die einzelnen Abbauprodukte nach dem Vorbild von Ehrlich und Bertheim zu trennen, hier handelte es sich nur darum, festzustellen, ob überhaupt die im Körper entstehenden Spaltungsprodukte hieran beteiligt sind. Ich ließ zu dem Zweck in Serum gelöstes Salvarsan im Wärmschrank stehen. Noch nach Monaten, als die Lösung zu Pulver eingetrocknet war, konnte ich die Reaktion auslösen. Im Gegensatz dazu verschwand die von Ehrlich für das Diaminodioxyarsenobenzol angegebene Reaktion — Kuppelung mit Dimethylamidobenzaldehyd — schon am 2. Tage der Aufbewahrung im Brutschrank. Bezeichnend

II.

Physiologische Kochsalzlösung.

		As-Ausscheidung			Urinmenge		
		Lerius	Schöwe	Börner	Lerius	Schöwe	Börner
N. 9. I.	1.	0,0018	0,00096	0,0012	2000 ccm	1540 ccm	1760 ccm
	2.	0,00103	0,00062	0,00085	2450 „	1600 „	1680 „
	3.	0,00057	0,00034	0,00052	2125 „	1450 „	1745 „
	4.	0,00021	0,00022	0,00028	1950 „	1550 „	1805 „
	5.	0,00016	0,00016	0,00021	2230 „	1465 „	1650 „
N. 9. II.	1.	0,00321	0,0029	0,0022	1960 ccm	1720 ccm	1500 ccm
	2.	0,00132	0,0018	0,0018	1560 „	1685 „	2150 „
	3.	0,000937	0,0018	0,00102	2500 „	1600 „	1875 „
	4.	0,000805	0,00063	0,00078	2720 „	1700 „	1960 „
	5.	0,00035	0,00047	0,00044	2360 „	1850 „	1645 „
	6.	0,00029	0,00038	0,00036	2235 „	1695 „	1790 „
N.9.III.	1.	0,0035	0.003	0,0048	1520 ccm	1420 ccm	1500 ccm
	2.	0,0021	0,0024	0,0017	1210 „	2200 „	1120 „
	3.	0,00106	0,0016	0,00074	1300 „	1620 „	1860 „
	4.	0,00074	0,00093	0,00052	1810 „	1580 „	1435 „
	5.	0,00052	0,00057	0,00051	2230 „	1825 „	1620 „
	6.	0,00011	0,00036	0,00032	1980 „	1685 „	1950 „
N.9.IV.	1.	0,0052	0,0037	0,0058	1640 ccm	1700 ccm	2250 ccm
	2.	0,00314	0,00297	0,0032	1680 „	1820 „	1600 „
	3.	0,00096	0,0019	0,00108	1675 „	1790 „	1700 „
	4.	0,00058	0,0015	0,00083	1595 „	1500 „	1560 „
	5.	0,00024	0,00089	0,00046	1860 „	1150 „	1685 „
	6.	0,00016	0,00069	0.00013	1750 „	1430 „	1720 „

ist auch, daß die Ehrlich-Bertheimsche Reaktion mit der an der Luft aufbewahrten Serum-Salvarsanlösung schon nach kurzer Zeit negativ ausfällt, während die Abelinsche Probe noch tagelang, wenn auch mit langsam wechselndem Farbenton von Rot zu Orange, bestehen bleibt. Behandelte ich eine frische Serum-Salvarsanlösung mit reduzierenden oder oxydierenden Substanzen, so wurde die Abelinsche Reaktion sofort negativ. Hieraus erhellt, selbst wenn wir die Ehrlich-Bertheimsche Reaktion für nicht ganz spezifisch halten, daß bei dem positiven Ausfall der Abelinschen Probe Spaltungsprodukte beteiligt sein können, die dem Salvarsan schon ziemlich fern stehen, aber immer noch Arsen und einen zyklischen Ring enthalten.

Ferner wird durch diese Versuche der verschiedene Ausa ll der Abelinschen Probe im Blut und im Harn erklärt.

Die Kolloidnatur des Blutes schützt das Salvarsan im allgemeinen vor chemischer Beeinflussung. Daß das Salvarsan

im Blute an Lecithin, wie es von einer Seite behauptet wird, gebunden und dadurch stabilisiert ist, möchte ich besonders im Hinblick auf die Treupelschen Untersuchungen bestreiten. Jedenfalls fällt die Reaktion im Serum sehr stark aus und zeigt einen intensiv roten Farbenton. Anders die Verhältnisse im Urin, wo das Salvarsan durch andere mit ihm zusammen ausgeschiedene Körper stark angegriffen wird. Dadurch kommt jener orangerote Farbton zustande, wie ihn Abelin beschreibt; außerdem tritt die Reaktion auch weit weniger stark auf als im Serum. Merkwürdig ist ferner, daß wir bei Lösung von Salvarsan in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung auch bei stärkster Konzentration nie den prachtvollen Farbton bekommen wie im Serum.

Ein interessanter Nebenbefund sei hier erwähnt.

Eine Salvarsan-H_2O-Lösung bräunt sich, an der Luft stehend, in wenigen Minuten, während sich eine Salvarsan-Serumlösung erst im Laufe von Stunden ändert. Läßt man zwei Vergleichslösungen im Brutschrank stehen, so setzt die H_2O-Lösung schon im Lauf der ersten Stunden einen dicken braunen Niederschlag ab, der keine Reaktionen mehr gibt, während die Serumlösung sich noch mehrere Tage klar erhält.

Doch nun zu unsern Vergleichen zurück.

Nach zwei Richtungen hin kann ich meine Werte mit denen Kötters vergleichen. Kötter hat ja keine quantitativen Untersuchungen angestellt, aber aus seinen Tabellen läßt sich leicht eine quantitative Schätzung vornehmen. Andererseits kann ich auch Schlüsse ziehen aus der Länge der Zeit, während der sich die Probe auslösen ließ. So fand ich bei Serumlösung eine kurz dauernde, schnell abfallende, geringe As-Ausscheidung; der steht gegenüber eine starke, lang anhaltende Abelinsche Reaktion. Nach Einverleibung von Salvarsan in physiologischer Kochsalzlösung ist die As-Ausscheidung sehr stark und von langer Dauer. Dagegen steht eine nur kurze Zeit währende schwache Abelinsche Reaktion. Die sich hieraus ergebenden Folgerungen liegen klar auf der Hand. Wir müssen annehmen, daß bei Serumlösung das Salvarsan im Körper nur wenig angegriffen wird und ihn zum Teil in fast unveränderter Form verläßt, während der Rest in irgendwelcher Form im Körper verbleibt und erst ganz langsam im Laufe der Monate ausgeschieden wird; es läßt sich Arsen noch meh-

rere Monate nach Beendigung der Kur in Spuren im Urin nachweisen. Die Ausscheidung durch den Darm kommt ja, wie oben erwähnt, kaum in Frage.

Bei wäßrigen Lösungen wird das Salvarsan schnell verarbeitet und in kürzester Zeit und zum allergrößten Teil ausgeschieden, wobei die Hauptmenge des Präparates schon so weit abgebaut ist, daß sie keinen Einfluß mehr ausübt auf den Ausfall der Abelinschen Reaktion.

Kötter folgert aus seinen Untersuchungen, daß das längere Bestehen der Abelinschen Probe im Harn bei Salvarsan-Seruminjektion einer quantitativ stärkeren Ausscheidung entspreche. Er beruft sich dabei, bezugnehmend auf die von Spiethoff nachgewiesene herabgesetzte Toxizität der Serumlösung, auf Wechselmann, der sagt: Geht eine zersetzliche Substanz schnell durch den Körper, so kann sie ungiftig sein, geht sie langsam durch, so kann sie auf die Dauer nicht mehr bestehen und unter Umständen giftig werden. Jetzt stellt sich nun heraus, daß in diesem Fall sich die Toxizität umgekehrt verhält, daß der vom Organismus langsam ausgeschiedene Körper weniger toxisch wirkt als der schnell ausgeschiedene.

Zur weiteren Erklärung dieser Tatsache bedarf es noch der Untersuchung der Organe beim Tierversuch.

Einige Zeit nach Abschluß meiner Ausscheidungsversuche hatte ich Gelegenheit, die Organe von Tieren zu untersuchen, die längere Zeit hindurch in regelmäßigen Abständen mit Salvarsan behandelt worden waren.

Organuntersuchungen bei den verschiedensten Injektionsarten liegen in reichlicher Menge vor, nur über die moderne Methode der Einspritzung konzentrierter Salvarsanlösungen fand ich nirgends Angaben. Die meisten der mir bekannten Arbeiten haben nur toxikologisches Interesse, da die Tiere kurze Zeit nach der übermäßig starken Injektion eingingen. Einige sind aber doch zu erwähnen, weniger ihrer Ergebnisse wegen, als vielmehr wegen der daran angeknüpften Überlegungen, die zum Teil bestimmend für die fernere Literatur geworden sind.

Ritter, der Organe von Tieren längere Zeit nach einer oder mehreren Salvarsangaben untersuchte, glaubt annehmen zu dürfen, daß die Leber durch wiederholte Injektionen instand gesetzt wird, länger das Arsen zu binden.

Für Ullmann ergaben die Organuntersuchungen keinerlei Anhaltspunkte für eine erhebliche Organotropie, insbesondere Neurotropie. Aus seinen Versuchsberichten erhellt, daß die Tiere, mit wenigen Ausnahmen, die mit anderen As-Präparaten behandelt waren, kurze Zeit nach den Injektionen eingingen, daß er also seine Untersuchungen an mehr oder minder pathologisch verändertem Material, bei dem die Verarbeitung des Salvarsans gegen die Norm vollkommen verändert ist, anstellte. Ob daher sein Urteil über die fehlende Organotropie die allgemeine Bedeutung hat, die seine Nachuntersucher ihm zuschreiben, möchte ich bezweifeln. Auf jeden Fall macht es Nachuntersuchungen, bei denen möglichst die Verhältnisse der menschlichen Praxis vorliegen, nicht wertlos.

Den 4 bei unsern Untersuchungen verwandten Tieren wurde etwa $^1/_2$ Jahr lang in wöchentlichen Abständen je $^1/_3$ bis $^1/_2$ Dosis 1 venös eingespritzt, bei zweien in physiologischer Kochsalzlösung, bei den anderen in arteigenem Serum gelöst, um die Tiere durch die Blutentnahme nicht unnötig zu schwächen. Insgesamt erhielten die Tiere je etwa 30 mg As. Dabei befanden sie sich dauernd wohl, zeitweilig ergab sich sogar eine geringe Gewichtssteigerung.

Bei der Tötung wurden die einzelnen Organe möglichst entblutet.

Aus äußeren Gründen war ich nicht imstande, alle Organe einzeln zu untersuchen. Es wurden deshalb die Eingeweide in 6 Portionen zerlegt: Gehirn und Rückenmark; Herz, Lunge, Milz und Blut; Leber; Niere; Vorderdarm; Enddarm.

Die Organe wurden nach Lockemann verascht und das As gravimetrisch bestimmt.

Aus der Tabelle III ergibt sich die merkwürdige Tatsache, daß trotz des hohen Gewichtsunterschiedes zwischen Serum- und Wassertieren die Gesamtspeicherung bei jenen sogar etwas höher ist als bei diesen. Ferner stellt sich heraus, daß bei den Serumtieren eine stärkere Speicherung in Leber und Gehirn besteht, wobei noch zu beachten ist, daß die Zentralorgane

Tabelle III.

	Wassertiere		Serumtiere	
	2850 g	2050 g	1250 g	1300 g
Gehirn und Rückenmark . .	0,2 mg	0,2 mg	0,6 mg	0,5 mg
Herz, Lunge, Blut	0,7 „	1,0 „	0,8 „	0,9 „
Leber	0,6 „	0,65 „	1,1 „	1,0 „
Niere	0,9 „	0,9 „	0,6 „	0,5 „
Vorderdarm	1,0 „	0,9 „	0,7 „	0,7 „
Enddarm	0,2 „	0,1 „	0,1 „	0,2 „
	3,65 „	3,75 „	3,9 „	3,8 „

der Wassertiere ebenfalls ganz ansehnliche Arsenmengen enthalten, ganz im Gegensatz zu den Ergebnissen der Voruntersucher, die nach dem Vorbilde Ullmanns die Neurotropie des Salvarsans leugnen. Schließlich bestätigt sich die im ersten Teil ausgesprochene Vermutung der Rückresorption im Darm: bei allen 4 Tieren ist die Arsenmenge im Enddarm wesentlich geringer als im Vorderdarm.

Von einer Zusammenfassung meiner Ergebnisse, ungefähr wie es Ullmann gemacht hat, möchte ich absehen; vor allem aus dem Grunde, um nicht neue, wegen des geringen Umfangs unserer Untersuchungen doch nicht allgemein gültige Thesen in die Literatur zu bringen.

Schließlich ist es mir ein Bedürfnis, nach Abschluß meiner Untersuchungen Herrn Professor Spiethoff für die Anregung, Förderung und Unterstützung herzlichst zu danken.

Literatur.

C. Bachem, Die moderne Arsentherapie. Berl. klin. Wochenschr. **268**, 1910.

Fischer und Hoppe, Das Verhalten des Ehrlich-Hataschen Präparates im menschlichen Körper. Münch. med. Wochenschr. **29**, 1910.

Karl Greven, Beginn und Dauer der Arsenausscheidung im Urin nach Anwendung von Salvarsan. (Separatdruck.)

Lockemann, Über den Arsennachweis mit dem Marshschen Apparat. Zeitschr. f. angewandte Chemie **18**.

Meirowsky und Kretzmer, Die Salvarsantherapie der Syphilis. (Literatur!) Prakt. Ergebnisse auf dem Gebiet der Haut- und Geschlechtskrankheiten **3**, 1914.

A. Stühmer, Salvarsanserum. Münch. med. Wochenschr. **14**, **20**, **49**, 1914.

Karl Ullmann, Einfluß der Injektionsmethoden auf Remanenz und Wirkungsweise der Hg- und As-Präparate. Wiener med. Wochenschrift 13 u. f., 1911. — Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlich-tierischen Organismus. Arch. f. Dermat. und Syph. 16 C, 1912.

W. Wechselmann, Über die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Berl. klin. Wochenschr. 27, 1910.

v. Schubert, Münch. med. Wochenschr. 52, 1913.

B. Spiethoff, Zur Lösung des Neusalvarsans in Eigenserum. Med. Klinik 3, 1914. — Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Salvarsan-Serumlösungen. Med. Klinik 14, 1914.

Kötter, Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin usw. Med. Klinik 19, 1914; Inaug.-Dissert. Jena 1914.

Treupel, Untersuchungen über das Verweilen des Salvarsans in der Blutbahn. Dermat. Zeitschr. 28, 2. 1915.

Neue Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Lecithinämie.

Von

Joh. Feigl.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.)

(Eingegangen am 8. Juli 1918.)

In einer unmittelbar vorhergehenden Mitteilung wurde der derzeitige Stand unserer Grundlagen für den lipoidischen Phosphor im menschlichen Blutserum besprochen[1]). Sie beruhen fast ganz auf den analytischen Verbesserungen, die 1915 Vorschläge von Bloor und Greenwald dieser Frage durch die Neugestaltung der Isolierung angedeihen ließen[2]). Unter der Voraussetzung zutreffender Bestimmungsmethoden läßt sich der für die Werte gestaltende Charakter der Aufarbeitung und Abgrenzung des Phosphatidgemenges dartun.

Die notwendigen Vorkenntnisse für die Wirkungsweise der Isolierung hat Feigl z. T. gefördert und weitgehend bereichert. Sie lehren, daß bei der Isolierung des lipoiden P durch eine sorgfältig abgewogene Extraktion der krystalloide P mit seiner Unterfraktion, dem komplexen (organischen) Rest-P, beteiligt ist. Der andere Weg, den krystalloiden P direkt abzutrennen, führt über ein Fällungsverfahren, das den kolloiden, gefällten, im Eiweißpräcipitat stehenden P praktisch als phosphatidischen an-

---

[1]) Joh. Feigl, Über das Vorkommen von Phosphaten im menschlichen Blutserum VII, analytische Beziehungen des Lipoid-P usw. Diese Zeitschr. 1918.

[2]) J. Greenwald u. W. R. Bloor, Journ. of Biolog. Chem. 21, 1915 u. 22, 1915, zit. in [1]).

zusehen geneigt ist. Die vergleichende, analytische Durchforschung eines umfangreichen und vielseitigen klinischen Materials lehrte, daß es eng umschriebene, ihrem inneren Wesen nach zureichend gekennzeichnete, pathologische Seren gäbe, die in diesen zwei grundsätzlich verschiedenartig fundierten Verfahren besonders reagierten. Eine Gruppe, für die man Nucleinkörper in pathologischem Zuwachs (darunter Puringebilde höherer Grade bei „Uricämien“) annehmen kann, liefert den gefällten P in Beträgen, die über den extrahierten beträchtlich hinausgehen. Diese Isolierung arbeitet demnach in der vorliegenden Frage nicht zutreffend. Phosphatämische Seren mit hohem Rest-P verhalten sich zuzeiten umgekehrt und liefern in der Extraktion zu hohe Werte. Die Fehler sinken bei hohen, steigen mit niederen absoluten und relativen Zahlen für den lipoidischen Phosphor.

Abgesehen von diesen immerhin sehr eng begrenzten Pathochemien hat die ausgreifende, beschreibende und methodenkritische Untersuchung ergeben, daß die beiden neuen Methoden selbst unter weitgehenden Differenzen des chemischen Baues von Seren (Lipämiekomplex, R.-N-Gebiet, Blutzucker und Acetonkörper, anorganische Phosphatämie usw.) die Isolierung des zu bestimmenden phosphatidischen P übereinstimmend so zutreffend vollziehen, daß sie einander stützen und gemeinsam der Kenntnis des Gebietes zugute kommen.

Durch diese beiden neuen Methoden ist die Frage der Analyse und damit die gesamte Kenntnis des sog. „Plasmalecithins“ auf neue Grundlagen gestellt worden. Indes ist nach diesen Verfahren, denen die ersten Untersucher nur wenige Zahlen (s. u.) mit auf den Weg gaben, der isolierte P ein durchgehend höherer, als er nach dem Gros der alten Methoden dargeboten wird. Die Unterschiede der verschiedenen Vorbereitungsbedingungen und Extraktionen in den älteren Analysengängen hat Verfasser in der unmittelbar vorhergehenden Mitteilung geschildert. Sie sind weder proportional gegen die Höchstzahlen nach Bloor und Greenwald, noch (in gewissen Formen) bei Doppelanalysen parallel. Die anscheinend besten Zahlen stammen von Lesser. Wir haben hier nur die Analyse kleinen Maßstabes vor Augen.

Die heutigen Verfahren liefern höhere Zahlen, als sie sonst beobachtet wurden, und dies trotz der Tatsache (Feigl), daß

in weitaus größerer Mehrzahl der Fälle eine Interferenz von seiten des nichtlipoidischen P aus den etwaigen Fraktionen der P-Verteilung nicht statthat. Diese Höchstwerte sind nicht das Produkt fälschlicher Summation heterogener P-Körper.

Die neuen Methoden sind mikrochemischer Art, und der Teil der Analyse für den isolierten (und mineralisierten) lipoidischen P ist sichergestellt. Ihre Wirkungsweise ist bekannt. Ihre Handhabung hat den anderen großen Fortschritt herbeigeführt, die prompte, sichere und breite Anwendung.

Von Bloor, Greenwald und Feigl sind sie, teils mehr, teils weniger ausgedehnt, im Lipämieproblem der pathologischen Chemie benutzt worden[1]). Anhalte für die normalphysiologische Lecithinämie liegen von denselben Autoren, mehr oder minder scharf definiert, vor. Es fehlt an Vergleichsuntersuchungen über diese Beobachtungen und ihre Kritik. Mit erfolgreicher Überprüfung und Vereinheitlichung ist nicht nur die Analyse des normalen Plasmas weitgehend zu fördern, was einer Neuorientierung gleichkäme, sondern es sind auch die Beziehungen des lipämischen Komplexes der Norm zu beleuchten. Die Pathochemie bedarf nach Theorie und Praxis gesicherter Normalien über das einschlägige Gebiet.

Die Bedeutung der Lecithinämie als Teilerscheinung des lipämischen Komplexes ist in der Physiologie und Pathologie gleich hoch, und zwar sowohl in bezug auf die Theorie, mit der man die Frage des normalen Fettstoffwechsels, der bestimmt charakterisierten, spezifischen Lipämien zu beleuchten hoffte, wie auch in der Praxis, die aus der Hyperlecithinämie gesicherte Schlüsse (teils an sich, teils in Verbindung mit weiteren Gliedern des chemischen Baues) zu ziehen gedachte; ebenso erging es der Hypolecithinämie. Haben

[1]) J. Greenwald, l. c. Zahlen beim Gesunden, nüchtern und nach Mahlzeiten, seine Befunde bei bestimmten Erkrankungen. — W. R. Bloor, Lipoid im menschlichen Blute, Journ. of Biolog. Chem. 25, 577, 1916. Befunde an gesunden Männern und Frauen Tab. I, 585, 586, an Patienten Tab. II, 588. — J. Feigl, Über Ödeme (Blutbefunde), diese Zeitschr. 85, 365, 1918; Über Leberatrophie III (Fette und Lipoide), diese Zeitschr. 86, 1, 1918 (Lipämie I); Über Lecithinämie (Lipämie II), diese Zeitschr. 88, 1918; Über Ikterus-Cholämie (Lipämie III), diese Zeitschr. 1918; Über diabetische Lipämie (Lipämie IV), diese Zeitschr. 1918. Weitere Befunde in Phosphate VII, l. c.

diese Erwägungen das Gesamtphosphatidgemenge (als „Lecithin") im Auge, so steigt die allgemeine Bedeutung noch weit darüber hinaus. Sie löst die Gesamtfettsäuren durch schematisch formulierte Berechnungen auf, verteilt sie auf lipoidische Bindungen an Lecithin und Cholesterin (Esteranteil) und variiert ihre Wechselbeziehungen innerhalb des lipämischen Komplexes und von diesem ausgehend auf fernere Konstanten[1]).

Auch diese Erwägung macht den Wunsch nach gesicherten „Normalien" rege, die also nicht nur die eigene Größe selbst betreffen. Besondere Anknüpfung ergab sich aus der Annahme gewisser Verschiebungen von Konstanten durch die alimentäre Herabstimmung der Kriegszeit (Verf.).

Die ältere Literatur enthält wenige Angaben. An erster Stelle stehen diejenigen von Peritz, die der Autor im Interesse der Beziehungen von Wa.-R, Lues, Tabes, Paralyse machte[2]).

Seren wurden mit Sand getrocknet und einer kombinierten Extraktion unterworfen. Die Veraschung geschah durch Säuregemisch; die Berechnung erfolgte in schematischer Formulierung unter Annahme eines theoretischen Lecithins mit 3,6 % P; die Bedenken einer solchen Formulierung wurden entsprechend geäußert.

12 normale (chemisch nicht näher beschriebene) Seren lieferten eine Variationsbreite 87,0 mg bis 266,0 mg (für 100,0 ccm Serum). Von diesen lagen 9 % mit Zahlen noch über 200,0 mg, zumeist um 220,0 mg und 230,0 mg gelagert. Der große Durchschnitt des (mittleren) Vorkommens wurde vom Verfasser bei rd. 200,0 mg (bisweilen 220,0 mg) gesucht. Die obere Grenze ist also bei 265,0 mg gezogen[3]).

Peritz diskutierte ergiebig die praktische Schwierigkeit der Aufgabe und kritisierte von diesem Standpunkte aus die nicht unbeträchtlich niederen Zahlen von Kaufmann, deren Durchschnitt erheblich unter 200,0 mg fällt, und deren Verteilung (nach Einzelwerten) recht interessant anmutet. Peritz griff die Seitenaufgaben in richtiger Erkenntnis der wesentlichen Verhältnisse dadurch an, daß er das „Fett" mitbestimmte. Diesbezügliche Zahlen, mit denen wir methodenkritisch und rein begrifflich (s. u.) heute anders umzugehen haben, geben ihm die Auffassung, daß der lipämische Komplex zugleich im großen und ganzen normal gewesen sei. Die richtige Ausdeutung der Werte (50,0 mg; über 300,0 mg als Mittel; 574,0 mg) nach heutigen Begriffen und Grund-

---

[1]) W. R. Bloor, l. c. 1916. Daselbst Literatur über ältere Angaben.

[2]) G. Peritz, Verhältnis von Lues, Tabes, Paralyse. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 5, 607, 1904. Berl. klin. Wochenschr. 3, 1908.

[3]) Näher eingehende Besprechung und Kritik der Ergebnisse von Bornstein, Peritz, Stepp u. Kimura siehe J. Feigl, l. c. (Lipämie II).

lagen ist nicht wohl durchführbar. Doch meinte schon Peritz genügend bewiesen zu haben (s. u.), daß die relativen Schwankungen des „Lecithins" geringer seien als die seiner als „Fett" bezeichneten Größen. Mit Hilfe dieser Normalien trat Peritz seinen Aufgaben in pathologischen Verhältnissen und der Auslegung ihrer Befunde näher.

Beurteilt man die Zahlen, so sieht man ihre durchaus guten Grundlagen, das Streben nach zureichender Verknüpfung, und hat den Eindruck, daß sie für ihre Zeitverhältnisse (Begriffe, Methodik usw.) das beste Material abgeben (s. u.).

Erben studierte die physiologische Lecithinämie gleichfalls im Hinblick auf die Pathologie. Er nennt drei Zahlen von normalen Seris mit 180,0 mg, 200,0 mg, 210,0 mg. Sie fallen eng zusammen und sind zur statistischen Durchdringung wahrscheinlich kaum zahlreich genug[1]).

Bornsteins serochemische Untersuchungen an Tabikern usw. fußen auf Normalien, die kaum zureichend gegliedert und beschrieben sind. Er rekapituliert zwar die formalen Schwierigkeiten, doch fehlen Anhalte irgendwelcher Art über beliebige Glieder des lipämischen Komplexes. Er verweist die Norm in den Bereich von 230,0 mg bis 240,0 mg für 100 ccm Serum. Ausdeutungen sind bei der lückenhaften Berichterstattung wohl geradezu unmöglich[2]).

Kaufmann und Hoppe bestätigten die Befunde von Peritz und von Bornstein über die sog. Lecithinämie bei Geisteskrankheiten[3]). Ihre Normalien sind kaum zufriedenstellend.

Unter den Ergebnissen dieser älteren Periode überragen diejenigen von Peritz alle übrigen weitgehend. Zusammengefaßt kann man ihr den Durchschnitt zu rd. 200,0 mg Lecithin und das obere Extrem zu rd. 270,0 mg, das untere Extrem zu 80,0 mg nachsagen.

Die Kritik dieser Zahlen wird in erster Linie auf die Methodik verwiesen, die sowohl ein Defizit an Lecithin (unvollständige Isolierung, teilweise Destruktion) als auch ein fälschliches Plus (unkontrollierbare Mitnahme nichtphosphatidischen Phosphors aus beliebigen Quellen, s. u.), also letzten Endes unentwirrbare (mit Verlusten abschließende, wie wir heute sagen) Kompensationen heraufführte. Der Rechnungsfaktor des vorausgesetzten Normallecithins hat ferner gestaltenden Einfluß auf die faktischen Zahlen (s. u.).

Lesser bearbeitete die angeschnittene Frage (nach längerer Ruhepause bezüglicher Untersuchungen) noch einmal[4]).

Seine Methode war etwas anders und mit Sicherheit strenger, so

---

[1]) F. Erben, zit. in Feigl (Lipämie II).

[2]) A. Bornstein, Blut bei Paralyse. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 25, 160, 1909. Lecithinämie der Geisteskrankheiten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psycholog. 6, 605, 1911.

[3]) Zit. bes. bei A. Bornstein.

[4]) F. Lesser, Syphilis und Lecithin. Arch. f. Dermat. u. Syphilid. 113, 609, 1912.

daß die höheren Zahlen z. T. auch völligere Erfassung des vorgebildeten Gesamtphosphatidgemenges zeigen. Doch kann die Methode nach den früheren Beobachtungen von Feigl zuzeiten in gewissen Kombinationen nichtlipoidischen P aus dem Rest-P mit in die gesuchte Fraktion einbeziehen.

Lesser verweist darauf, daß die Frage von Fournier und Erb erstmalig angeschnitten sei (Lues und Lecithin), und betont die Mängel der meisten Methoden. Die Technik ist bereits in jeder Hinsicht verfeinert, ohne die entscheidenden Fragen vollauf zu lösen. Die gesamte Arbeit (Norm und Pathologie) zeigt reichhaltige Zahlen.

Es werden 12 nichtluetische als normale Fälle angesehen. Das Lecithin liegt für diese zwischen 110,0 mg und 300,0 mg. 5 Gesunde im engeren Sinn ergeben Zahlen zwischen 110 mg und 230,0 mg, 2 Ammen geben 160 mg und 200,0 mg. Danach sind diese Normalien durchaus unbefriedigend, um so mehr, als alle chemischen Seitenstützen (bes. des Lipämiegebietes) fehlen. Die Zahlen sind, was methodisch durchaus verwunderlich ist, z. T. niedriger als die von Bornstein und von Peritz. Lesser verweist mit Recht, was die Benutzung der Lecithinämie in der Frage der Wa.+-Fälle angeht, auf die bereits beträchtlichen Schwankungen der Norm[1]).

Kimura und Stepp untersuchten den ätherlöslichen Phosphor des Plasmas (methodisch etwa im Sinne von Lesser) bei Krankheiten.

Sie fanden in 36 Fällen ein Maximum von 260,0 mg, ein Minimum von 60,0 mg. Ihre Zahlen liegen tiefer als die von Peritz und haben für unsere Aufgabe kaum Gewicht. Der Hinweis auf die Hydrämie (usw.) beschäftigt uns unten.

Beumer und Bürger taten in ihren reichhaltigen Untersuchungen den großen Schritt, nicht nur die Größen des Lipämiegebietes für sich (Plasma, Körperchen) zu bestimmen, sondern sie griffen auf die übrigen chemischen Konstanten aus und begründeten daher ihre wertvollen Ergebnisse fester[2]).

In unserer Frage der physiologischen Lecithinämie griffen die (hierfür verwertbaren) Befunde über das ältere Kenntnisgebiet nicht hinaus. Die Zahlen sind methodisch durch Trocknung beeinflußt und von den allfälligen Defiziterscheinungen begleitet. Der große Wert des eingehend bearbeiteten Materials bleibt — namentlich in der Pathochemie — unbeschadet für sich bestehen.

Klein und Dinkin gelangten gleichfalls nicht zu Ergebnissen, die für die Frage des physiologischen Lecithins im Serum

[1]) H. Kimura u. W. Stepp, Gehalt des Blutserums an ätherlöslichem P. Arch. f. klin. Med. 104, 209, 1911.

[2]) H. Beumer u. M. Bürger, Beiträge zur Chemie des Blutes usw. spez. Berücks. d. Lipoide. Arch. f. experim. Pathol. u. Ther. 13, 342, 1913.

von irgendeiner, sei es bestätigenden, sei es modifizierenden Bedeutung wurden[1]).

Interessant ist jedoch das nicht zu bestimmter Vorstellung leitende Bestreben, Licht in die Gliederung des lipoidischen Phosphorgemenges zu bringen. Das sind analytisch beschreibende Bemühungen, die ihrerseits zur Aufgabe sinngemäßer Erweiterung und Sicherstellung zu machen sein dürften. Die Lehre von Mischungsverhältnissen verschiedener Art — des Gesamtphosphatids unter pathologischen Vorbedingungen — ist vorher und nachher selbstverständlich gewürdigt worden. Die Methodik, die den präparativen Aufgaben entlehnt war, konnte den Forderungen quantitativer Analysen in der bisherigen Gestalt nicht durchaus entsprechen. Die Isolierung kann angesichts der fehlenden Denaturierung des Proteins, der dadurch nicht vollzogenen Sprengung sekundärer (vorausgesetzter) Bindung des „Lecithins" usw. nicht vollständig gewesen sein.

Taylor und Miller arbeiteten eine neue Mikroanalyse der Phosphorsäure aus.

Sie fanden (nur als Anwendungsbeispiel gedacht) 4,0 mg bis 6,0 mg Lipoid-P für 100 ccm Serum durch Extraktionsverfahren. Die Zahlen wurden — vom Standpunkt des beschreibenden Wertes — später von den Autoren zurückgezogen[2]).

In die Handbücher sind allgemein die Ergebnisse der älteren Periode übergegangen, die fast ganz auf den Zahlen von Peritz fußten. Man nimmt rd. 200,0 mg (berechnet aus 3,6 % P) Lecithin an — als Durchschnitt und rd. 270,0 mg (dgl.) als oberste Grenze.

Manche Autoren sind geneigt, die Variationsbreite noch enger zu spannen. Die mehr auf die präparative Arbeit gerichteten Untersuchungen können den beschreibenden Teil der vorliegenden Aufgabe, der Breite, Extreme, Mittel usw. der physiologischen Lecithinämie (im nüchternen Serum) erstreben muß, bisher nicht lösen. Die unter Hüfners Anregung entstandene chemische Aufarbeitung von Blut (und Serum) durch Letsche hat auch auf diesem Gebiete nicht zu bündigen oder dauerwertigen Ergebnissen geführt.

Die größere Zusammenfassung der Normalien wird, namentlich durch die relativ neueste Arbeit (Lesser) so beeinflußt, daß die Norm eben oberhalb 200,0 mg Lecithin begrenzt erscheint und daß Zahlen über 220,0 mg geradezu als Seltenheiten dastehen. Gegen diese haben wir nunmehr die neuen Ergebnisse der verbesserten Isolierungsmethoden anzuführen.

---

[1]) W. Klein u. N. Dinkin, Lipoide des menschlichen Serums. Zeitschr. f. physiol. Chem. 92, 302, 1914.

[2]) A. E. Taylor u. C. W. Miller, P-Bestimmung (colorimetrisch) in biologischem Material. Journ. of Biolog. Chem. 28, 220, 22, 1914.

Der Abstand beider Linien von Ergebnissen über physiologisches Plasmalecithin ist ein großer, daher praktisch die Neubearbeitung von höchstem Werte. Im gewissen Sinne beeinflußt wurde die Angelegenheit der (physiologischen) Lecithinämie durch Untersuchungen, die seine Wandlungen bei Ernährungsschwankungen und Inanition zum ersten Male angriffen (Hungerlipämie usw.). Bei diesen Studien (Mayer und Schäffer, auch Terroine) tritt die Einsicht über den Wert von Beziehungen im Lipämiekomplex hervor. Hier setzen die (späteren) Arbeiten ein, die sich mit den Konstanten von Blut und Serum bei reduzierter Ernährung, bei Inanition (kurzfristig), bei Fettfütterung, kurz unter den Variationen der physiologischen Nahrungsaufnahme beschäftigen. Sie führen auch in die Aufgaben der pathologischen Lecithinämie hinein.

Die Hungerlipämie war umstritten und wurde durch Bloor (experimentell durch Fettanalyse) aufgeklärt[1]). Die sog. Inanitionsödemkrankheit hat Feigl entsprechend beschrieben[2]). Den Einfluß von starken körperlichen Anstrengungen hat Feigl gleichfalls erstmalig in die Untersuchung einbezogen[3]). Die Verknüpfung mit den Aufgaben chemischer Wiedergabe lipolytischer Kräfte im Blute ist nicht durchgreifend gelungen. Bloor hat (mit Joslin und Horner) dargetan, daß bei diabetischen Lipämien das Lecithin relativ erheblich zurückbleibt[4]). Feigl hat hierzu erneut Stellung genommen. Die cholämische Lipämie wurde von Feigl als relativ „phosphatidarm" hingestellt. Die Kenntnis vom Verhalten des Lecithins bei hämolytischen Krankheiten bedarf dringend der Erweiterung.

In allen diesen Abartungen des Fett- und Lipoidbestandes von Blut und Serum sind es gerade die wechselseitigen Relationen der Fraktionen des Gesamtätherextrakts untereinander, welche die Möglichkeit von Einblicken gestatten und welche Charakteristiken vermitteln. Die Beschreibung der Norm muß in reichhaltigen Beispielen und exakter Form vorhergehen. Diese Relationen sind gänzlich abhängig von der Objektivität

---

[1]) W. R. Bloor (Hungerlipämie), Studies on blood fat I, Variations. Journ. of Biolog. Chem. 19, 1 bis 24, 1914.

[2]) J. Feigl, zit. in Ödeme I.

[3]) J. Feigl, Einschlägiges Zahlenmaterial vorläufig eingeordnet in Phosphate VII, l. c.

[4]) W. R. Bloor (mit Joslin u. Horner), Journ. of Biolog. Chem. 1916.

der Einzelbefunde des fraglichen Gebietes und im gewissen Grade auch von der Festlegung der begrifflichen Formen.

Über beide Angelegenheiten können wir erst nach Erweiterung der neuen Fortschritte auf methodischem Gebiete sprechen. Es wird von den Autoren entweder der (direkte) Lipoid-P genannt oder das (schematisch formulierte) Lecithin.

Die jüngste Entwicklung setzt erst im Jahre 1915 ein. Ziemlich gleichzeitig erschienen die beiden Methoden, die eine Erneuerung der Kenntnisse vom Blutlecithin heraufführten. Die erste (chronologisch) ist die von J. Greenwald[1]).

Methodologisch früher charakterisiert, haben wir jetzt ihre Befunde aus der Hand des Autors als solche zu betrachten. Er spricht einen Durchschnittswert für den Lipoid-P zu fast 10,0 mg für 100 ccm Serum an (damit um rd. 10% höher als Lesser). Die Zahlen gewinnen dadurch Bedeutung, daß sie den phosphatidischen P ohne Belastung mit krystalloidem wiedergeben (was für Lessers Arbeitsweise nicht allgemein feststehen kann), dabei den proteingebundenen einschließend. Der Lipoid-P halte sich zwischen 13,0 mg und 7,0 mg im allgemeinen, bei seltener Senkung auf 5,0 mg. Die Normalien sind — was die statistische Beschreibung angeht, nicht zureichend zu nennen und daher später von Feigl erweitert worden (s. u.). Zwischen 6,0 mg P und 8,0 mg liegen 2 Treffer (16%), zwischen 8,0 mg P und 10,0 mg P 4 Treffer (33%), zwischen 10,0 mg P und 12,95 mg P 6 Treffer (50%). Die Variationsbreite ist demnach groß. Die meisten Zahlen liegen eng um 10,0 mg P. Nimmt man die Berechnung nach Bloor zum schematischen Oleostearolecithin vor, so würden danach fast 260,0 mg Lecithin das große Mittel darstellen, das untere Extrem rd. 180,0 mg, das obere fast 340,0 mg betragen. Jedenfalls sind die Belege für die Norm schematisch gegeben, ohne daß sie als ausreichend in gewünschter Weise gelten dürften.

Die zweite der neuen Methoden ist das Alkoholäther- (Fällungs- und Extraktions-) Verfahren von Bloor[2]).

Es dürfte den anorganischen krystalloiden P sowie dessen Gesamtgröße auch ohne Entfernung aus dem Ausgangsserum innerhalb normaler Verhältnisse nicht mit einbeziehen (Bloor, Feigl) und ist frei von der Interferenz des kolloiden, alipoiden P. Die Methode selbst ist eine sehr wertvolle Durcharbeitung und Umformung älterer Prinzipien, von Feigl vergleichend beschrieben und von Bloor wie von Feigl unter verschiedensten Verhältnissen angewandt[3]). Ihr fernerer großer Wert liegt

[1]) J. Greenwald, Über Lipoid-P und säurelösl. P, Journ. of Biolog. Chem. 21, 29, 1915.

[2]) W. R. Bloor, Über Lecithinbestimmung in geringen Blutmengen. Journ. of Biolog. Chem. 22, 1915.

[3]) Vergleichende Beobachtungen über Mikrochemie der Phosphorsäure in Anwendung auf die Lecithinanalyse in J. Feigl, Phosphate VII, l. c.

darin, daß sie (die Isolierung) eine für die Glieder des lipämischen Komplexes zureichend anwendbare und sehr leistungsfähige Verarbeitung darstellt.

Bloor beschrieb 1916 Normalanalysen von männlichen und weiblichen Personen mit der Auffassung, daß Unterschiede zwischen den Geschlechtern beständen.

Er nennt für erstere bzw. für letztere als Höchstwerte 260,0 mg bzw. 220,0 mg, als niederste Zahlen 200,0 mg bzw. 170,0 mg, als Durchschnitt 220,0 mg bzw. 190,0 mg für 14 bzw. 9 Personen ohne nähere Angaben über deren Alter usw. Gleichzeitig, und das ist ein wichtiger Teil der Beschreibung, wird das übrige Verhalten des lipämischen Komplexes geschildert. Die gefundenen Größen für Cholesterin (Esteranteil zu 60% der Gesamtgröße vorausgesetzt), Neutralfett, Gesamtextrakt (synthetisch formuliert), damit für die Relationen, gelten als normal[1]). Die Kritik speziell der Cholesterinzahlen kann hier nicht ausgeführt werden; es gibt Stimmen, die sie als zu hoch ansprechen, dabei würde dann der Extrakt künstlich erhöht erscheinen, die Aufteilung der Gesamtfettsäuren in Schwierigkeiten geraten. Wir stellen uns auf den Standpunkt, daß die Zahlen nach Bloor im Prinzip zulässig seien[2]). Die Maximalzahl für Plasmalecithin — 260,0 mg — trifft auf die Maximalzahl für physiologisches Cholesterin 310,0 mg; der Extrakt beträgt 820,0 mg (gleichfalls oberes Extrem).

Die Statistik muß immerhin als unvollständig gelten. Grenzen hat, nach seinen Versuchen, Feigl bisher mehrfach genannt.

Die Rechnungen nach Bloor zielen von P auf Lecithin (Oleo-Steoro) und auf den Fettsäureanteil (Lecithin mal 0,70).

Bloors allgemeine Ansichten zeigen, daß „seine Lecithinzahlen höher als die der älteren Literatur seien“, doch etwa die gleichen wie in den jüngsten Berichten (Greenwald). Diese Formulierung scheint uns, wenn man die Berechnung vornimmt, nach beiden Richtungen reichlich schlank und kaum genügend kritisch, wie die Ergebnisse von Lesser und auch von Greenwald zeigen. Zu einer wirklichen Vergleichung fehlen u. E. bisher viele Voraussetzungen. „Die relativen Schwankungen des

---

1) W. R. Bloor, Normalanalysen, l. c. 1916.

2) J. Feigl u. J. Neumann, Über Cholesterinämie.

normalen Lecithins seien geringer als die der übrigen Größen des Gebietes, besonders der Gesamtfettsäuren.“ Auch diese Behauptung ist nicht neu und zudem selbstverständlich, da dem Reservoir der Gesamtfettsäuren die Glieder aus heterogenen Bindungen, innerhalb dieser weitgehend variiert, zufließen. Die Abweichungen der Geschlechter können vielleicht durch die ungenügende Statistik vorgetäuscht sein. In den Körperchen ist Lecithin beträchtlich höher als im Plasma. Auf die Relationen kommen wir zurück.

Das Verhalten des Komplexes von Erscheinungen und Beziehungen ist ungemein labil unter dem Eindrucke krankhafter Umstimmungen. Es ist daher für die Norm eindringlich und breit zu schildern, um so mehr, als viele Teile noch sehr bestritten, wie auch als neu beleuchtet erscheinen.

Die (späteren) Normalzahlen von Feigl, der sich u. a. der Bloorschen Methoden und Schemata bediente, folgen weiter unten.

Gettler und Baker teilten (1916) eine umfangreiche Arbeit mit, die Normalanalysen von Blut auf mikrochemischer Basis enthält[1]).

Die ausgedehnten methodischen Beobachtungen sind zum Teil neuer Art, zum Teil auf gänzlich gegen ältere und gleichzeitige Ergebnisse abweichende Normalzahlen weisend, so daß sie mehrfache Kritik (auch von Feigl) erfuhren. Sie beschreiben u. a. eine neue Methode für die Aufarbeitung von 5,0 ccm Blut durch Trocknung (ohne Koagulierung) und Ätherextraktion auch auf Fett und auf Cholesterin. Sie soll tatsächlich nur 30 Min. Arbeit erfordern und nützlicher sein als Kumagawas und Sutos, Rosenthals und Trowbridges, Bloors Verfahren. Auf die Fett- und Cholesterinzahlen, die stark abwegig sind, ist a. a. O. einzugehen. Die Handhabung ist trotz gewisser Vorzüge nicht frei von grundsätzlichen Bedenken. In den Darlegungen findet sich kurzerhand gesagt, daß von dem tunlichst rein isolierten „Gesamtextrakte das getrennt bestimmte Cholesterin abgesetzt wird“, und daß so „die Beträge für Fett und Fettsäuren erhalten“ wurden, in denen auch „spurenweise Lipoide vorhanden“ seien. Ohne eine detailierende Kritik ersieht man schon aus der analytischen Voraussetzung, die der völligen Gewinnung geradezu entgegensteht und aus dem Zusammenspiel der Zahlen, was für Verhältnisse in dem Gemenge vorliegen. Gesamtcholesterin 30,0 mg

---

[1]) A. O. Gettler u. W. Baker, Chemische und physiologische Analyse von 30 Normalbluten. Journ. of Biolog. Chem. 25, 211, 1916. Fett und Lipoid, Seite 218 und Tabelle.

bis 60,0 mg für 100 ccm Blut, und Fett + Fettsäure (+ „Lipoidspuren") 60,0 mg bis 100,0 mg (ein isolierter Fall 320,0 mg).

Man sieht, wie in den neusten Arbeiten die Zahlenverhältnisse des Blutlecithins gewonnen und beurteilt werden. Überprüfung und statistische Festlegung der Normalien unter Eingehen auf die Streitpunkte ist nötig.

Seit 1915 hat Feigl nach Bloor und nach Greenwald in Rücksicht auf ausgedehnte pathologische Aufgaben die Normalien bearbeitet.

Feigl betonte nach dem Stande der einschlägigen Literatur immer wieder die alimentären Voraussetzungen und die zeitliche Festlegung der Entnahme, den Kräftezustand, die vorhergehende Ruhe oder Arbeitsleistung, die allgemeinen klinischen Untersuchungsergebnisse. Er benutzte das Plasmalecithin neben den übrigen Gliedern des lipämischen Komplexes (Cholesterin) als einen Indicator für die Folgen der alimentären Verhältnisse in der Kriegszeit.

Es darf in diesem Zusammenhange darauf hingewiesen werden, daß der Wert der neuen Methoden an sich ein hoher und ihre Einführung ein gewaltiger Fortschritt genannt werden kann. Arbeiten auf dem Gebiete der Lipämie bedürfen, ehe in Erörterung von Zusammenhängen und Ursachen eingegangen wird, der tunlichst breiten (und sicheren) beschreibenden Unterlagen. Diese wieder sind nur zu gewinnen, wenn handliche und in ihrer unmittelbaren Ausführung prompte Methoden vorliegen. Nur diese sind für ein großes Arbeitsfeld in Betracht zu ziehen. Man vergleiche unter diesem Gesichtspunkte die alten Extraktionsverfahren, die langdauernde Erschöpfung voraussetzen, ohne bei dieser in allen Fällen die annähernd quantitative Isolierung zu gewährleisten. Die Schwierigkeiten sind in unseren Mitteilungen besprochen und in analytischen Vergleichsarbeiten von Feigl ergiebig beschrieben worden.

Sie beruhen in sekundären Umwandlungen der Blutproben an sich nach der Entnahme, in denselben während der Behandlung. Beide Einflüsse wirken destruktiv und entziehen Lipoid der Isolierung. Die Vorbehandlung muß ferner eine solche sein, daß dies Herauslösen gesuchter Produkte überhaupt quantitativ vor sich gehen kann (Destruktion der sekundären Bindungen). Die ferneren Stufen der Analyse (Mineralisierung, Bestimmung) sind als Probleme sui generis dem Maßstabe angepaßt. Über sie ist vergleichend von Feigl gearbeitet worden.

Die Vorzüge der neuen Methoden ruhen neben den analytischen Vorbedingungen der Analysen in dem Maßstabe, der

wenig Blut bzw. Serum verlangt und der daher die Möglichkeit schafft, daß parallel chemische usw. Konstanten der Proben ermittelt werden. Dieses Vorgehen ist ebenso wichtig wie die klinische Untersuchung und bringt erst Sicherheit in die inneren und äußeren Beziehungen des gesamten Lipämiegebietes.

Es wurden bestimmt, wenn zugänglich, überall Wassergehalt und Trockenrückstand, Eiweiß-N-Gehalt, Aschenrückstand, Zucker, Rest-N (und Glieder), Acetonkörper, Alkalescenz, Ammoniak, Chloride, Kalk, Farbstoffe und Chromogene. Ferner wurde das Blutkörperchenvolumen bei der Trennung des Plasmas ziemlich genähert ermittelt, Hb. und die Erythrocytenzahl (neben gelegentlichen Blutbildern) bestimmt. Fette und Lipoide wurden nach Bloor bestimmt und berechnet mit Einschluß der Relationen.

Die früheren, gekürzten und daher nur mittelbaren Urteile von Feigl lauteten in den betr. Arbeiten wie folgt[1]):

1. Normalien 1915 (Frühsommer) aus Anlaß der (avitaminosoiden) Lagererkrankung auf dysenterischer Basis.

Bloor und Greenwalds Methoden reichen bei Nüchternheit über 300,0 mg gelegentlich hinaus. Durchschnitte über 200,0 mg, um ca. 250,0 mg für 100 ccm Plasma (mit individuellen Abweichungen) beider Methoden möglich. Abtrennung schlecht ernährter Leute. Gliederung der Kostformen.

2. Weitere Normalien 1915 an gut ernährten Leuten (gesunde) Maxima um bzw. eben über 300,0 mg. Durchschnitt über 200,0 mg bei rd. 240,0 mg.

3. Normalien 1915 und 1916 bei Ruhe und guter Ernährung wie 1, 2. Greenwalds Methode gibt Zahlen, die zu 66 % der Treffer zwischen 7,0 mg P und 9,0 mg liegen (Durchschnitt also für Lecithin rd. 185,0 mg und rd. 240,0 mg, zumeist um 220,0 mg). Obere Grenze 300,0 mg. Abgeartete Normalien durch schlechte Ernährung.

4. Normalien 1916; gut ernährte Gesunde 140,0 mg Lecithin bis 300,0 mg, Durchschnitt rd. 200,0 mg. Desgl. mit Durchschnitten von 220,0 mg bis 200,0 mg.

Die Aufgabe, direkte Vergleiche der Zahlenergebnisse nach Greenwald (Isolierung durch Fällung) und nach Bloor (Extraktion) bei gleichartiger Bestimmung und gleichartiger Ver-

---

[1]) Joh. Feigl, l. c. in Lipämie I (Akute gelbe Leberatrophie III), Ödeme I, und Lipämie II (Lecithinämie). Diese Zeitschr. 1918.

rechnung herbeizuführen, wurde von Feigl 1916 als Notwendigkeit erkannt. Sie wurde gefördert und 1918 in vorhergehender Mitteilung eingehend an großem Materiale beschrieben. Für die Norm dürfte allgemein wie auch verbreitet im pathologischen Gebiete das gleiche zutreffen.

Neben der Sicherung einer Gewinnung objektiver Befunde für lipoiden-P durch Isolierung aus den verschiedenartigsten Seren mit hohem oder niederem Gesamtextrakt, mit Farbstoffen, Chromogenen, Abartungen im Gebiet der Krystalloide überhaupt, der Salze, des R.-N.-Gebietes, vor allem der übrigen Träger von P-Stoffen und besonders unter veränderten Tätigkeitsverhältnissen hat die Pathologie entscheidendes Interesse für Beurteilung und Verwendung aller Grade von lecithinämischen Umstimmungen. Sie bedarf dringend der Kenntnis oberster oder niedrigster Normalwerte bei Nüchternheit (usw.). Diese liegen oft summarisch vor. Das Vorkommen in der Norm ist besser zu umschreiben und zu gliedern.

Diese Normalien müssen durch Einfügung in die Größen des lipämischen Komplexes sichergestellt werden. Diese selbst sind festzulegen.

Spezieller Beschreibung vorgreifend, die besonders Cholesterin zu betreffen hat, nennen wir unsere Zahlen neben denen von Bloor. Unsere sind Parallelen zu den Lecithinwerten, demnach aus den gegebenen Zeitabschnitten. Es sind für 100 ccm Plasma:

Ges. Fettsäure 450,0 mg bis allenfalls 300,0 mg bei guter Erreichung (bei eingeschränkter bis 250,0 mg).

Durchschnitte zwischen 380,0 mg uud 350,0 mg.

Neutralfett mit Durchschnitt von 100,0 mg bis 120,0 mg. Breite 200,0 mg bis rd. 50,0 mg.

Gesamtcholesterin 300,0 bis 180,0 mg. Durchschnitte um rd. 250,0 mg. Esteranteil um 60% mit Bereich von 73% bis 45% reichend.

Gesamtätherextrakt mit Durchschnittswert 720,0 mg bis 700,0 mg, Extreme 820,0 mg bis 570,0 mg.

Die Relation Gesamtfettsäure zu Lecithin liegt um 1,70 (Extreme 1,40 bis 2,70).

Die Relation Lecithin und Cholesterin liegt um 0,80 mit Extremen von 1,26 und 0,70.

Die Beziehungen dieses Gesamtgebietes sind vielseitigen und manchen kritischen Einwänden, die allermeistens die Methoden selbst betreffen, unterworfen. Sie sind variabler als Lecithin selbst, da die Gesamtfettsäure und der Extrakt mehrdeutige Begriffe sind und von verschiedenartigen Faktoren geformt werden. So sinkt bei mangelnder Ernährung

(bes. Fett) das Gesamtcholesterin, in ihm besonders der Esteranteil in anderen Kurven als das Fett und das Lecithin. Die Relationen müssen entsprechend modifizierbar sein. Die Verdauungslipämie ist lipoidarm.

Die Größen der übrigen chemischen Konstanten hat Verfasser teils a. a. O. für diese Aufgaben verwendet[1]), teils selbst in normale Formen gebracht[2]).

Das klinische Untersuchungsprogramm ist dasjenige gründlicheren Nachsehens bei Aufnahme und Heilung. Funktionelle Prüfungen waren mit eingestreut[3]). Die Wa.-R. liegt als negativ für alle Fälle vor.

Was die Fälle selbst und ihre Auswahl anbetrifft, so umgreift sie Gesunde und Geheilte in dem Sinne, den Verfasser schon früher für derartige Beobachtungen näher ins Auge faßte[4]).

Die Seren wurden so frisch als möglich angesetzt und in passenden Fristen ohne Verzögerung aufgearbeitet.

Die statistische Aufmachung in der Tabelle lehnt sich an die bisher beobachteten Grade des Vorkommens an. Die Zusammenziehung schematisiert in leichtem Grade.

Die Gruppen 1 bis 12 enthalten Altersstufen von 25 bis 40 Jahren, die Gruppe 13 enthält Jugendliche, die Gruppe 14 Kinder.

Die Tabelle lehrt zweierlei. Bei reichhaltiger, den meisten Ansprüchen angepaßter Nahrung ersieht man Zahlen, die Lecithin bis herauf zu 300,0 mg praktisch angeben. Das dürfte, wenn auch selten Überschreitungen vorkommen, die obere Grenze der Norm sein. Der Fußpunkt ist mit rd. 170,0 mg gegeben, der allgemeine Durchschnitt liegt um 250,0 mg bis 270,0 mg für 100 ccm Plasma oder Serum. Die Verteilung einer großen Reihe von Treffern ist zureichend beschrieben, und lehrt das breite Vorkommen in den Gruppen 4, 5, 6 der Tabelle zwischen 210,0 mg und 270,0 mg, obere Zahlen in der jeweiligen Gruppe (Vertikalkolumne) ausschließlich.

Zu diesen Reihen Nr. 3/4 1915, I, II ziehen wir die Reihe 11, 1915, IV hinzu. Erstere enthalten Männer, letztere Frauen. Es ist nicht erlaubt, Unterschiede aus Größen, Mittel, Extremen, Durchschnitten der Lecithinämie herauslesen zu

---

[1]) Joh. Feigl, Über R.-N.-Gebiet (neue Untersuchungen) Arch. für exp. Pathol. u. Pharm. 1918, Mittlg. I bis VII.

[2]) Ders., ebenso bei Kreatinin (1917) und Phosphat (Nr. I, 1917) verfahren.

[3]) und [4]) Ebenso, gegeben in [1]) 1918, Nr. I.

Tabelle I. **Über den Gehalt von Plasma (Serum) gesunder Menschen an „Lecithin".** Beobachtungen in verschiedenen Zeitabschnitten mit wechselnder Ernährung. Untersuchungen nach Bloors und Greenwalds Methoden. Rechnung nach Bloor. Stufenweise Anordnung der Befunde in einer Skala, absolut und prozentisch; Durchschnitte und Extreme der Reihen. mg Lecithin für 100 ccm Plasma (Serum).

Untersucher und Beobachtungsreihe	Geschlecht	Zahl der Reihe	Extreme a) Minim. b) Max. mg	Gesamt-Durchschnitt mg	Stufe 1: 170,0 mg und weniger abs.	%	Stufe 2: 170,0 mg bis 190,0 mg abs.	%	Stufe 3: 190,0 mg bis 210,0 mg abs.	%	Stufe 4: 210,0 mg bis 230,0 mg abs.	%	Stufe 5: 230,0 mg bis 250,0 mg abs.	%	Stufe 6: 250,0 mg bis 270,0 mg abs.	%	Stufe 7: 270,0 mg bis 280,0 mg abs.	%	Stufe 8: 280,0 mg bis 300,0 mg abs.	%	Stufe 9: 300,0 mg und mehr abs.	%	Bemerkungen über Extreme und ihr Alter
1 W. R. Bloor. 1916. A)	♂	14	{200,0 / 260,0}	220,0	0		1	14	2	14	5	36	4	28	2[1])	14	Ø		Ø		Ø		1) je einmal 250,0 mg u. 260,0 mg
2 Ders. B)	♀	7	{170,0 / 220,0}	190,0	[150,0 / 140,0][2]		2	28	2	28	3	43	Ø		Ø		Ø		Ø		Ø		2) vom Autor statistisch usw. nicht mitbenutzt.
3 Feigl, 1915, I. Sportler, Soldaten usw.	♂	25	{170,0 / 295,0}	250,0	Ø		2	8	3	12	6	24	7	28	3	12	2	8	1[4])	4	Ø		3) 135,0 mg, 140,0 mg, 145,0 mg.
4 Ders. 1915, II, dgl.	♂	50	{168,0 / 320,0}	270,0	1	2	3	6	5	10	7	14	10	20	12	24	6	12	4[5])	8	2[6])		4) 295,0 mg.
5 Ders. 1915, III, dgl. Schül., schlecht ern. Leute (3—5 nach Bloor)	♂	20	{135,0 / 250,0}	170,0	3[3])	15	5	25	4	20	4	20	2	10	2	10	Ø		Ø		Ø		5) 285, 290 (2 ×), 295.
6 Ders. 1916, I, dgl. (n. Greenwald)	♂	25	{170,0 / 295,0}	225,0	Ø		1	4	6	24	7	28	6	24	2	8	2	8	1[7])	4	Ø		6) 300, 320. 7) 295,0.
7 Ders. 1916, II, dgl.	♂	50	{130,0 / 270,0}	200,0	3	6	9	18	8	16	20	40	7	14	2	4	1	2	Ø		Ø		8) 290,0; 295,0.
8 Ders. 1916/1917, I n. Bloor	♂	25	{120,0 / 255,0}	180,0	3	12	6	24	12	48	2	8	1	4	1	4	Ø		Ø		Ø		
9 Ders. 1916/1917, II n. Greenwald	♂	25	{120,0 / 228,0}	170,0	3	12	10	40	10	40	1	4	Ø		1	4	Ø		Ø		Ø		
10 Ders. 1917, I n. Bloor	♂	50	{130,0 / 265,0}	175,0	6	12	22	44	16	32	2	4	1	2	1	2	Ø		Ø		Ø		
11 J. Feigl, 1915, IV	♀	25	{185,0 / 295,0}	230,0	1	4	2	8	3	12	6	24	6	24	3	12	2	8	2[8])	8	Ø		
12 J. Feigl, 1916/17, II	♀	25	{140,0 / 260,0}	185,0	4	8	3	12	7	28	4	16	6	24	1	4	Ø		Ø		Ø		
13 J. Feigl, 1918, I Jungmannen	♂	10	{175,0 / 275,0}	200,0	Ø		2	20	3	20	3	30	1	10	1	10	Ø		Ø		Ø		**14 bis 17 Jährige.**
14 J. Feigl, 1918, II Kinder	♂	20	{175,0 / 255,0}	215,0	2	10	2	10	2	10	6	30	6	30	1	5	1	5	Ø		Ø		**5 bis 12 Jährige.**

wollen. Bisherige Ergebnisse lassen keinen Raum für die Ansicht, daß die Geschlechter tatsächlich verschieden gestellt sind. Allfällige Abartungen sind rein statistisch erklärbar.

Das wären die ersten, speziell und streng normalphysiologischen Angaben, welche die Untersuchungen ermittelten. In zweiter Linie kann die Tabelle lehren, wie bei (genau bekannten) alimentären Herabstimmungen in der Kriegszeit ein medizinisch-physiologisch und statistisch gleich ausgesuchtes Beobachtungsmaterial Änderungen dieser Konstante darbietet. Aus den hierfür gewählten Reihenbeobachtungen der späteren Kriegsjahre ist ohne näheres Eingehen ersichtlich, wie oberes Extrem und Fußpunkt sinken, der Mittelbereich in niedere Stufen des Vorkommens fällt, und wie damit der Durchschnitt herabgeht. Die genannten Zahlen können entsprechend 270,0 mg, 255,0 mg usw. (sehr vereinzelt), 130,0 mg bis 120,0 mg (häufiger) betragen und um 175,0 mg bis 200,0 mg (zumeist nur 180,0 mg) Lecithin für 100 ccm Plasma gelagert sein.

Die Zahlen bei Kindern sind die ersten Beschreibungen aus dieser Aufgabe und daher zunächst näherer vergleichender Betrachtung auch gegen die Erwachsenen wohl nicht zugänglich.

Die Jungmannen (1918) stehen relativ günstig da, ohne daß man in der Lage wäre, gegen die strenge Norm vergleichend abzugrenzen.

Die durch die alimentäre Herabstimmmung, (in ihren allgemein ärztlichen und ernährungsphysiologischen Zügen abschätzbar) hervorgerufenen Abartungen (Minderungen) gegen die allgemeine Norm zureichender Ernährungsbedingungen und Kostmasse treffen Männer und Frauen gleicher Altersabschnitte praktisch nach bisherigen Unterlagen mit gleichen Wirkungen.

In der Zusammenfassung befinden sich gleichfalls nach früheren wie nach den folgend aufgeführten Vergleichsanalysen als zulässig zur Parallelbenutzung und vergleichender Ausdeutung brauchbare Ergebnisse auf Grund der Isolierungsform nach Greenwald. Sie passen sich unter Berücksichtigung der bestimmenden Faktoren, die ausreichend bekannt waren, vollständig den übrigen Resultaten an.

Es darf hervorgehoben werden, daß die vorgelegten Resultate einem Arbeitsgebiete angehören, das sich eingehend mit der Beschreibung von Normalanalysen der menschlichen

Blutflüssigkeit beschäftigt. Von einer zusammenfassenden Wiedergabe der übrigen Konstanten ist abzusehen, weil sie nach den bisherigen als normalphysiologisch erkannt und erhärtet wurden. Aus dem Umkreise der Einzelglieder und Unterfraktionen des lipämischen Komplexes darf angeführt werden, daß sie durchaus den vorgängig bezeichneten, einstweilen (unter den gebotenen methodischen und statistischen Voraussetzungen) als normal bezeichneten Zahlengrößen und Relationen angehören. Das trifft besonders für die hohen und niederen Werte zu, die damit (auch durch die sonstigen Ergebnisse) als dem strengen physiologischen Bereiche bei Nüchternheit angehörend charakterisiert gelten. In den Reihen mit gesenktem Plasmalecithin unter den Eindrücken geminderter Ernährungsverhältnisse verschieben sich die übrigen Konstanten des lipämischen Komplexes in niedere Stufen. Das gilt vom Cholesterin, von dessen Esteranteil usw. In diesen Feststellungen liegen Aufgaben näherer Beschreibung und besserer Begründung, die durch Gesamtanalysen zu lösen sein werden, die aber auf die spezialistische Frage nicht sofort von Einfluß sein können.

Das Lecithin erweist sich (in Nüchternwerten, bei Ruhe und sehr geringer körperlicher Arbeitsanspannung) als ein Teil des Fett-Lipoidgefüges, das im großen Ganzen mit ihm und durch dieses geformt wird. Seine Senkungen und Steigerungen innerhalb der alimentär bestimmten Breite der großen Norm sind im gewissen Sinne abhängig von den übrigen Komponenten.

Die Beurteilung pathologischer Zahlen gegen die Norm in Abartungen irgendwie gerichteter Art sowie die Bewertung pathologischer Zahlenbeziehungen untereinander bedürfen der Berücksichtigung der Variationsbreite der Norm. Innerhalb dieser ist der Umfang der Lecithinzahlen bei sonst relativ konstanten Vorbedingungen vergleichsweise geringer als der gewisser übriger Größen des Fett-Lipoidganges (Neutralfett, Fettsäuren, Cholesterinester).

In Tabelle II werden zwei verschiedene Aufgaben in gewisser Abwandlung verfolgt.

Tabelle II.

Über physiologische Lecithinämie.

A. Beobachtungen über Verteilung des „Lecithins" auf Plasma, Erythrocyten sowie sein Vorkommen im Vollblute unter allgemein physiologischen Verhältnissen.

B. Beobachtungen über Plasmalecithin, vergleichsweise ermittelt nach **Bloor** und **Greenwald** unter Mitgabe des krystalloiden P.

A u. B. Auswahl von Fällen der Gesamtuntersuchung der Tabelle I.

C. Angabe der typisch-normalen (und der alimentär gesenkten) Extreme und Durchschnitte.

mg Lecithin in 100 ccm Plasma usw. Rechnung nach **Bloor**.

Angaben über Fälle		Rest-P Greenwald	Plasma Lecithin Greenwald	Plasma Lecithin Bloor	Vollblut Lecithin Bloor	Erythrocyten Lecithin Bloor	Bemerkungen
1	Fälle beider Geschlechter aus den ganzen Reihen 1 bis 12 über normales Plasmalecithin bei variierten Ernährungsverhältnissen (Tabelle I und zugehöriger Text)	Zwischen 1,5 mg und 3,5 mg P (70% zwischen 2,2 mg und 3,1 mg P)	180	170	260	360	Körperchen-Volumen in Proz. des Vollbluts von 35 bis 42 (Bönniger)
2			180	180	280	370	
3			200	190	290	380	
4			180	195	285	445	
5			210	195	290	345	
6			220	200	290	370	
7			190	200	300	360	
8			185	200	310	350	
9			195	210	310	360	
10			200	210	320	370	
11			210	220	305	380	
12			230	220	310	480	
13			240	220	315	420	
14			220	240	320	400	
15			225	240	325	420	
16			215	240	330	440	
17			240	250	325	390	
18			250	260	310	420	
19			255	270	330	440	
20			260	280	335	380	
21			300	280	350	460	
22			300	285	360	440.	
23			275	290	360	390	
24			280	300	370	410	
25			300	300	370	430	
26			295	310	380	460	
27			325	320	350	450	
Extreme der eigentl. Norm:							abgerundet Lipoid-P: säurelösl. P. wie
hoch		4,0	330	320	380	480	12,5 : 4,0
niedrig		1,0	170	170	280	380	dgl. 6,5 : 1,0
Durchschn. dazu		2.5	250	250	330	430	dgl. 9,5 : 2.5
Durchschnitt Bloor							
♂		—	—	320	300	400	—
♀		—	—	190	290	440	—
Niederer Wert bei reduzierter Ernährung		3,0	140	140	250	300	Lipoid-P 5,4 : 3,0 zu Säurelösl. P

Die in methodischen Erörterungen über die Phosphatide des Blutes schon als wichtig gekennzeichnete, bisher fehlende, vergleichsweise Betrachtung der Gewinnung von Lecithinzahlen durch die Methoden von Bloor (Extraktion) und Greenwald (Fällung) sind hier in den Bereichen der Norm in einer Auswahl aus den verschiedenen Abschnitten des Beobachtungsmateriales gegeben. Bloors und Greenwalds Isolierungen arbeiten in den Verhältnissen „normaler" Blutbeschaffenheit praktisch übereinstimmend. Zur Erläuterung ist der alipoide (nicht fällbare, krystalloide) P nach Greenwald und Feigl mit aufgeführt. Die Ergebnisse lehren im Einklange mit älteren Angaben, daß der lipoidische P der Erythrocyten beträchtlich höher ist als der des Plasmas und daß der Gesamtlipoid-P des Vollblutes eine Funktion beider ist. Für erstere Frage ist die bisher nur wenig beobachtete Aufgabe der sonstigen P-Körper der Erythrocyten ergiebiger zu fördern, besonders auch durch methodische Versuche.

In praktischer Hinsicht lehren die Vergleiche über den Phosphatidbestand — sie fußen auf der Kenntnis des Körperchenvolumens —, daß mit einer Bestimmung der Größe im Vollblute nach keiner Richtung weiterzukommen ist, da diese einen Komplex von Wechselwirkungen zur Voraussetzung nimmt. Ihre Bestimmung hat nur isolierten, durch die weiteren Variationen der Beziehungen noch abgesenkten Wert. Die pathologischen und pathochemischen Aufgaben des Gebietes der Blutphosphatide ruhen entweder in der Ermittelung und Beurteilung derjenigen der Erythrocyten oder derjenigen des Plasmas. Für beide brauchen wir tunlichst gesicherte (nach Umfang, Extremen, Beziehungen) Normalien. Die mitgeteilten Analysen (solchen über physiologische Blutzusammensetzung, über „chemische Blutbilder" angehörend) sind bestimmt, den Umwandlungen von Fett und Lipoiden in Krankheitsbildern, die die Erythrocyten erfassen, Grundlagen zu sichern; sie sind also notwendige Vorarbeiten. Ihre Ergebnisse stehen prinzipiell im Einklange mit einem Teile der (älteren) Befunde und Ansichten in der Literatur.

Der Höchstwert für phosphatidischen P der Erythrocyten beträgt 480,0 mg auf 100,0 ccm frische Substanz berechnet (Formulierung unter Annahme des Oleo-Stereolecithins). Der

Normalwert beträgt in der (weitgehend die Norm umspannenden) Reihe rd. 350,0 mg. Der Gesamtdurchschnitt aus allen (für nur zum Teil aufgeführten Analysen des ganzen Materiales) wird um rd. 400,0 mg gesucht. Die Maximalzahl überschreitet diejenige von Bloor.

Zur Kritik der Methodik von Greenwald ist die Relation lipoider (fällbarer) P zu krystalloidem (säurelöslichem) P mit aufgeführt für Extreme und Durchschnitte der Reihe. Wenn es auch den Anschein hat, als ob selbst solche Fälle, die durch alimentäre Bewegung niederes Plasmalecithin (im Kreise niederer Glieder des Fett-Lipoidganges) führen, relativ hohes Erythrocytenlecithin behalten können (Beispiel), so ist doch die Auffassung berechtigt, daß die roten Blutkörperchen auch im Phosphatidbefunde alimentär in gewissen Grenzen beeinflußt werden. Diese Einwirkung ist eine im organischen Wesen der Körperchen liegende; sie hängt auch in der Norm (in deren weitestem Umfange) nicht vom Bestande des Plasmas schlechthin ab. In betreff des Phosphatidbestandes der Erythrocyten ist indes nur ein kleiner Teil der gesamten Aufgabe gelöst. Die einschlägigen Untersuchungen werden fortgeführt. Nachzutragen ist, daß, soweit untersucht, festere Anhalte vorliegen, das chemische Blutbild der Erythrocyten in unseren Fällen allgemein, speziell jedoch für den lipämischen Komplex, als normal anzusprechen war.

Schlußsätze.

Die Aufgabe der vorstehenden Arbeit wurde darin erblickt, im Anschlusse an vorhergehende methodische Untersuchungen über Isolierung und Bestimmung des lipoidgebundenen Phosphors in Beziehung zu ferneren Bindungsformen neue Beiträge zur Kenntnis des physiologischen Vorkommens von „Lecithin“ in Plasma und Erythrocyten zu sammeln.

Es wurden die früher geprüften Verfahren und Rechnungen zugrunde gelegt, tunlichst sorgfältig untersuchtes Beobachtungsmaterial ausgewählt und in weitgehendem Maße die Ermittelung chemischer Konstanten (usw.) der Blutflüssigkeit vorgenommen. Dabei mußten die Ergebnisse anderweitiger und eigener Beobachtungen über Volumen und Verteilung von

Fetten und Lipoiden einstweilen (nach Grenzwerten und Durchschnitten) ausgesetzt werden.

Die älteren Untersuchungen wurden besprochen und charakterisiert auf Grund der genannten Methodenkritik. Sie mußten nach ihren Zahlen mit denen von Bloor und Greenwald (1915, 1916) und denen von Feigl (bisher nur summarisch genannt) in Beziehung gebracht werden. Die Normalien von Bloor und Greenwald enthalten Angaben, die den Wertausdrücken der betr. Methoden entsprechen; statistisch sind sie nicht zureichend; teils sind sie nicht typisch festgelegt, teils zu einseitig.

Es wurden rund 300 Fälle für die vorliegende Aufgabe ausgewählt (1915 bis 1918) und entsprechend untersucht. Zur Begrenzung der Normalien im Dienste der Bewertung pathologischer Vorkommnisse wurden einheitliche Ernährungsform und geringe Arbeitsbelastung gesichert.

Das physiologische Plasmalecithin (im nüchternen Zustande) schwankt mit den alimentären Verhältnissen und beträgt bei zureichender bis reichlicher Kost (Dauerzustand) im Extrem rd. 300,0 mg für 100 ccm Plasma mit dem Durchschnitt von rd. 250,0 mg bis 270,0 mg. Näheres über seine Wandlungen läßt sich nicht kurz gefaßt formulieren. Es erscheint im Gesamtextrakt des lipämischen Komplexes relativ konstanter als die Fettsäuren, das Neutralfett und das Cholesterin, zu denen es in bestimmten Beziehungen steht. Unterschiede der Geschlechter lassen sich nicht geeignet belegen. Die fraglichen Werte für das „Lecithin“ der Erythrocyten wurden zugleich mit denen des Vollblutes bestimmt; letztere Zahlen haben geringe, erstere eine hohe Bedeutung für die Beurteilung pathologischer Lipämien.

Auf die systematischen Untersuchungen und präparativ-analytischen Methoden der Schule S. Fraenkel kann in dem gegebenen Zusammenhange nur hingewiesen werden.

Über Lipämie. I.

Von

Ivar Bang.

(Aus dem medizinisch-chemischen Institut der Universität Lund.)

(Eingegangen am 6. Juli 1918.)

Dank der in der vorhergehenden Mitteilung veröffentlichten Methodik sind die Lipoide des Blutes dem Studium leicht zugänglich gemacht. Infolgedessen sind im Laufe der letzten Jahre solche Untersuchungen von mir in verschiedenen Richtungen gemacht worden, deren Ergebnisse ich in der folgenden Serie von Abhandlungen mitzuteilen beabsichtige. Während der Arbeit haben sich, wie gewöhnlich, immer neue Probleme eingestellt; überhaupt haben sich so viele Fragen aufgedrängt, daß meine Untersuchungen hauptsächlich nur allgemeine Richtlinien für eine künftige Forschung bilden, ohne den ursprünglich beabsichtigten Abschluß zu geben. In erster Linie ist die eigentliche Lipämie studiert worden, was jedoch nicht ohne gleichzeitige Berücksichtigung der anderen Lipoidstoffe möglich war. Der Übersicht halber werde ich zuerst über diese Lipämie berichten, um dann später über meine Untersuchungen über die Cholesterinämie zu referieren. Die übrigen Lipoidstoffe werden in Zusammenhang mit der Lipämie erwähnt. Schließlich soll die diabetische Lipoidämie für sich besprochen werden.

Wegen unzureichender Methodik war es bis jetzt unmöglich gewesen, den normalen Fettgehalt des Blutes exakt festzustellen. Die Angaben hierüber sind also recht wertlos und brauchen hier nicht erwähnt zu werden. Es war deswegen notwendig, als Ausgangspunkt den normalen Fettgehalt des Menschen und des Hundes festzustellen. Die im folgenden mitgeteilten Werte

sind Nüchternwerte. Die Blutproben wurden morgens um 10 Uhr vor dem Frühstück genommen. Außer Cholesterin und Fett wurde die Alkoholfraktion bestimmt und als Fettsäure berechnet. Außerdem wurden in einigen Versuchen die Cholesterinester bestimmt und aus der Differenz die Phosphatide (als Lecithin) berechnet. Da aber die Cholesterinester nicht so exakt bestimmt werden können wie die übrigen Lipoidstoffe, sind diese Angaben nicht so exakt wie die übrigen. Die Fettsäuren und Seifen sind hier — ebenso wie im folgenden — berücksichtigt worden.

Tabelle I.

Stamm	Alter	Fett	Cholesterin %	Alkoholfraktion %	Ester %	Phosphatide %
J. E.	7 Wochen	0,00	0,08	0,26	0,13	0,20
S. S.	$9^1/_2$ Monate	0,03	0,07	0,30	0,14	0,22
A. A.	14 Jahre	0,015	0,075	0,25		
J. O.	18 „	0,025	0,110	0,30	0,20	0,15
A. B.	20 „	0,01	0,120	—	0,13	
B.	21 „	0,00	0,100	0,26	—	—
C. B.	21 „	0,025	0,105	0,27	—	—
D. B.	21 „	0,005	0,09	0,37	—	—
F. B.	21 „	0,04	0,100	0,29	—	—
W. W.	22 „	0,02	0,100	0,24	—	—
B.	23 „	0,015	0,105	—	—	—
C.	23 „	0,03	0,100	—	—	—
B. A.	24 „	0,035	0,09	—	—	—
L.	25 „	0,035	0,100	0,39	—	—
W.	27 „	0,025	0,075	0,26	0,15	0,16
R. H.	30 „	0,03	0,08	0,31	0,20	0,18
J. F.	30 „	0,03	0,08	0,28	0,20	0,13
M. N.	30 „	0,020	0,020	0,34	—	—
J. O.	78 „	0,025	0,100	0,30	0,12	0,27

Mit Ausnahme der Säuglinge und A. A. (Nr. 3), J. O. waren die Versuchsindividuen Studenten und Ärzte, sämtlich Männer.

Wie ersichtlich, ist der Fettgehalt überall sehr gering, indem er zwischen 0 und 0,04 % liegt. Durchschnittlich ist der Gehalt **0,02 %**. Die Variationsbreite ist eng und folglich der Fettgehalt recht konstant. Allerdings ist kein Blut von fettleibigen Personen untersucht worden. Es scheint nicht unwahrscheinlich, daß man hier höhere Werte finden wird. Inwieweit

man aber solches Blut als ganz normal ansehen darf, scheint mir etwas zweifelhaft.

Der Cholesteringehalt ist bedeutend größer als der Fettgehalt, indem die Werte zwischen 0,07 % und 0,120 % liegen. Durchschnittlich ist 0,09 % Cholesterin gefunden worden, was mit den früheren Angaben hier übereinstimmt. Der Cholesteringehalt ist ebenfalls recht konstant und die Variationsbreite gering — nur 3 mal von 19 Versuchen ist 0,11 % bis 0,12 % sowie 0,07 % bis 0,08 % Cholesterin gefunden worden. Dagegen findet man für die Cholesterinester und für die Phosphatide größere Unterschiede, indem der Cholesterinestergehalt zwischen 0,12 % und 0,20 %, der Phosphatidgehalt zwischen 0,13 % und 0,27 % liegt. Die ganze Alkoholfraktion zeigt ähnliche Variationen (von 0,24 % bis 0,39 %). Allerdings kommen die Extreme recht selten vor. Der Durchschnittswert ist 0,30 %. Schließlich zeigen die Versuche, wie man aus den wenigen Fällen folgern kann, daß das Alter keine Rolle für den Lipoidgehalt des Blutes spielt.

Die Bestimmungen an Hunden haben folgendes Ergebnis geliefert:

Tabelle II.

Nr.	Fett %	Cholesterin %	Alk.-Fraktion %	Ester %	Phosphatide %
1	0,01	0,110	0,30	0,07	0,34
2	0,01	0,06	0,22	0,09	0,19
3	0,02	0,110	0,28	0,12	0,24
4	0,015	0,09	0,36	0,15	0,31
5	0,02	0,09	—	—	—
6	0,025	0,085	0,15	—	—
7	0,025	0,145	0,26	0,14	0,18
8	0,025	0,100	0,28	0,12	0,24
9	0,03	0,07	0,31	—	—
10	0,035	0,100	0,48	0,22	0,39
11	0,04	0,120	0,27	—	—
12	0,05	0,07	0,27	0,16	0,17
13	0,05	0,08	0,36	0,20	0,22
14	0,05	0,07	0,40	0,26	0,21
15	0,05	0,12	0,30	0,12	0,27
16	0,05	0,08	0,36	—	—
17	0,12	0,065	0,41	0,18	0,34

Die Fettwerte liegen, wie ersichtlich, etwas höher als bei Menschen. Der Durchschnittswert ist 0,039 % gegenüber 0,02 %,

die Werte für Cholesterin sind von 0,06 % bis 0,14 mit dem Durchschnittswert 0,09 % oder genau wie bei Menschen. Ebenfalls stimmt die Variationsbreite überein. Dagegen sind die Differenzen der Alkoholfraktion beim Hund etwas größer als beim Menschen, nämlich von 0,15 % bis 0,48 %. Da überall übereinstimmende Doppelanalysen vorliegen, sind Versuchsfehler ausgeschlossen. Dementsprechend sind auch die Werte für Cholesterinester (0,07 bis 0,22 %) und Phosphatide (0,17 % bis 0,31 %) sehr variabel. Die Durchschnittswerte sind **0,14 %** für die Ester und **0,27 %** für die Phosphatide nebst **0,33 %** für die ganze Alkoholfraktion. Die entsprechenden Werte für Menschen sind **0,16 %** für Ester, **0,21 %** für Phosphatide und **0,30 %** für die ganze Alkoholfraktion. Es scheint, als ob das Menschenblut unbedeutend mehr Cholesterinester und recht wesentlich weniger Phosphatide als das Hundeblut enthält. Allerdings sind die Variationen unter den einzelnen Versuchen so groß, daß die Durchschnittswerte der wenigen Versuche etwas unsicher sind. Nach der Feststellung der physiologischen Variationen der Lipoidstoffe im Blute erhebt sich die Frage nach deren Ursache. Hierfür kann jetzt keine zufriedenstellende Erklärung gegeben werden. Nur konnte für die Hundeversuche festgestellt werden, daß die Tiere, die in Käfigen lebten, regelmäßig den größten Fettgehalt zeigen. Die anderen Tiere, die frei umherliefen, zeigten den geringsten Gehalt an Fett.

Versuche über die Verteilung der Lipoidstoffe in Plasma und Blutkörperchen sind größtenteils an Hunden ausgeführt worden. Das Ergebnis geht aus Tabelle III hervor.

Tabelle III.

Nr.		Fett	Cholesterin	Alk.-Fraktion	Ester	Phosphatide
1	Vollblut	0,025	0,095	0,15	—	—
	Serum	0,02	0,0	0,20	0,14	0,09
2	Vollblut	0,01	0,110	0,30	0,07	0,34
	Serum	0,0	0,03	0,35	0,18	0,26
3	Vollblut	0,02	0,09	—	—	—
	Serum	0,03	0,025	—	—	—
4	Vollblut	0,04	0,10	—	—	—
	Serum	0,075	0,01	—	—	—
5	Vollblut	0,05	0,11	—	—	—
	Serum	0,10	0,06	—	—	—

Die Versuche bestätigen zuerst die alte Annahme, daß das Neutralfett ausschließlich oder ganz überwiegend im Plasma vorkommt. Weiter enthält das Plasma viel weniger Cholesterin als die Formelemente. Umgekehrt ist der Gehalt des Plasmas an Cholesterinester größer als der Formelemente.

Ein nicht geringes Interesse ist an die Frage geknüpft, inwieweit die Lipoidstoffe an die Eiweißkörper gebunden sind. Ein Beitrag zur Lösung dieser Frage sind die folgenden Bestimmungen an Globulin. Das Globulin wurde aus dem Serum durch Verdünnung mit Wasser und Ansäuern mit Essigsäure ausgefällt und mittels Salzlösung wieder zum Volum des verwendeten Serums gelöst. Das betreffende Serum war dasselbe wie in den obigen Versuchen Nr. 1 und 2 (Tabelle III).

Tabelle IV.

Nr.		Neutralfett	Cholesterin	Alk.-Fraktion
1	Globulin	0,03	0,00	0,04
2	"	0,01	0,035	0,04

Das Neutralfett wird also mit dem Euglobulin niedergeschlagen. Ebenfalls das im Serum vorkommende Cholesterin. Von der Alkoholfraktion gehen nur Spuren mit dem Globulin. Ein Versuch mit menschlichem Serum hat ein etwas anderes Ergebnis geliefert, indem die Globulinfraktion[1]) 0,07 % Fett, 0,07 % Cholesterin und 0,13 % Alkoholfraktion enthielt. Diese Versuche verdienen unzweifelhaft eine weitere Bearbeitung.

[1]) Das Serum wurde nicht an sich untersucht.

Phytochemische Reduktionen. XIII.
Der asymmetrische Verlauf der phytochemischen Hydrierung.
Die Überführung von racemischem Valeraldehyd (d, l-Methyläthylacetaldehyd) in linksdrehenden Amylalkohol.

Von

C. Neuberg und M. Ringer.

(Aus der chemischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Instituts für experimentelle Therapie in Berlin-Dahlem.)

Die jüngst von C. Neuberg und E. Reinfurth[1]) beschriebene Festlegung der Aldehydstufe bei der alkoholischen Gärung und die Ausführung von zahlreichen phytochemischen Reduktionen der verschiedensten Aldehyde, über die besonders Neuberg und Mitarbeiter[2]) in den letzten Jahren berichtet haben, sowie die jetzt erkannten allgemeinen Beziehungen der Aldehyde zum Gärungsprozeß[3]) tun dar, daß diese Erscheinungen nach mehreren Richtungen hin ein pflanzenphysiologisches Interesse besitzen.

Unaufgeklärt ist noch der Mechanismus der Aldehydhydrierungen, die stets zu den entsprechenden Alkoholen führen. Sicher ist, daß diese Reduktionen nicht durch eine Verwirklichung der Cannizzaroschen Reaktion zustande kommen. Denn die Ausbeuten an den betreffenden Alkoholen sind dafür viel zu hoch (bis 84% der Theorie), auch treten die entsprechenden Säuren nicht auf.

Daß der Verlauf der alkoholischen Zuckerspaltung über die Acetaldehydstufe schreitet und die Bildung des Äthylalko-

[1]) C. Neuberg und E. Reinfurth, diese Zeitschr. 89, 365, 1918.
[2]) C. Neuberg und Mitarbeiter, diese Zeitschr. 1911 bis 1916.
[3]) C. Neuberg, diese Zeitschr. 88, 145, 1918 und Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akad. d. Wissenschaften 28, 588, 1918.

hols auf reduktivem Wege erfolgt, bietet der Deutung verhältnismäßig geringe Schwierigkeiten; denn bei der korrelativen Verkettung dieser Phase mit den übrigen halten sich Oxydations- und Reduktionsvorgänge die Wage. Dem Sauerstoffaufwande, der zum Aldehydgliede führt, steht der äquivalente Wasserstoffwert gegenüber, der den Acetaldehyd zum Äthylalkohol erhebt. Anders bei der Hydrierung zugefügter Aldehyde. Hier ist der zugehörige Oxydationsvorgang nicht ohne weiteres ersichtlich. Es steht auch nicht fest, ob die Reduktion ein biologischer Prozeß erster oder zweiter Ordnung ist, d. h. ob sie auf einer unmittelbaren Leistung physiologischer Vorgänge beruht, oder ob es sich nur um die Katalysierung einer rein chemischen Umsetzung durch das Hefenmaterial handelt.

Vergegenwärtigt man sich die bisherigen Feststellungen hinsichtlich der phytochemischen Aldehydreduktionen, so kommen für die Beurteilung folgende Punkte in Betracht. Die Hydrierung ist mit lebenden Zellen sowie mit Hefesäften[1]) ausführbar, sie gelingt bei Zusatz der Aldehyde zu gärenden Zuckerlösungen wie auch ohne Einleitung einer besonderen Gärung durch alleinige Digestion der Aldehyde mit Hefe[2]). Dagegen unterbleibt die Reduktion in allen Fällen bei Verwendung von Hefenmaterial, das zuvor durch Aufkochen abgetötet ist. Demgemäß ist die Beteiligung fermentativer Kräfte anzunehmen, und der ganze Vorgang jedenfalls ein biologisches Geschehnis.

Einen weiteren Einblick verhieß die Ausdehnung der Reaktion auf einen racemischen Aldehyd insofern, als die einfache Beschleunigung einer rein chemisch sich vollziehenden Umsetzung kaum das Auftreten eines optisch aktiven Reduktionsproduktes bedingen dürfte, während sich wohl die unmittelbare Verknüpfung des Vorganges mit biologischen Kräften in einem asymmetrischen Verlaufe der Hydrierung offenbaren würde.

Bei der Valeraldehyd- und Amylalkohol-gärung der d, l-Methyläthylbrenztraubensäure haben C. Neuberg und W. H.

---

[1]) C. Neuberg und H. Steenbock, diese Zeitschr. 59, 188, 1914; C. Neuberg und W. H. Peterson, diese Zeitschr. 67, 37, 1914.

[2]) C. Neuberg und H. Steenbock, diese Zeitschr. 52, 503, 1913 und 59, 189, 1914.

Peterson[1]) die Bildung vom optisch-aktiven Amylalkohol festgestellt, und zwar tritt die natürlich vorkommende linksdrehende Form des Methyläthylcarbincarbinols auf, die nach der Benennung von W. Marckwald[2]) als d-Amylalkohol zu bezeichnen ist. Dieser lävogyre Amylalkohol entsteht gleichfalls über die Stufe des zugehörigen Valeraldehyds. Jedoch handelt es sich hierbei nicht um eine asymmetrische Hydrierung des Valeraldehyds, sondern es geht eine asymmetrische Spaltung der racemischen Methyläthylbrenztraubensäure voran, die in erster Phase in Kohlendioxyd und d-Valeraldehyd gespalten wird, während die l-Form der Ketosäure unzerlegt bleibt:

$$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\overset{*}{C}H-CO-COOH = CO_2 + \begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\overset{*}{C}H-COH.$$

Dieses Beispiel tut also den asymmetrischen Verlauf und somit den biologischen Charakter der Carboxylasewirkung dar, es besagt jedoch nichts über die Natur der Aldehydhydrierung. Diese war also an racemischen Aldehyden selbst zu studieren. Wir wählten zunächst den racemischen Valeraldehyd (d, l-Methyläthylacetaldehyd) $\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\overset{*}{C}H-CHO$, der synthetisch bereitet und in völlig reinem Zustande benutzt wurde. Die Hydrierung führte, namentlich im Versuch mit der Ammoniakverbindung des inaktiven Aldehyds, zu linksdrehendem Amylalkohol; es ist also auch hier die Entstehung der in der Natur vorkommenden Form begünstigt. **Daraus folgt, daß sich die phytochemische Reduktion experimentell asymmetrisch verwirklichen lässt.**

Der benötigte Methyläthylacetaldehyd wurde gemäß einer Vorschrift von V. Neustädter[3]) nach der Methode von L. Claisen[4]) dargestellt.

Methyläthylketon wird mit Chloressigester durch Natriumamid kondensiert und aus dem entstandenen Methyläthylglycidester (I) über das Natriumsalz die freie Säure (II) erhalten, die ebenso wie die durch Wasseraufnahme aus ihr entstandene Dioxysäure (III) beim Kochen bzw.

---

[1]) C. Neuberg und W. H. Peterson, diese Zeitschr. 67, 32, 1914.
[2]) W. Marckwald, Ber. 35, 1599, 1902.
[3]) V. Neustädter, Monatsheft 27, 888, 1906.
[4]) L. Claisen, Ber. 38, 707, 1905.

Destillieren unter Entwickelung von Kohlendioxyd den Aldehyd (IV) liefert:

$$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>CO \xrightarrow[NaNH_2]{} Cl.CH_2-COOC_2H_5$$

$$\rightarrow \begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>C\!\!<\!\!\begin{matrix}O\\ \vert \\ CH-COOC_2H_5\end{matrix} \quad (I)$$

$$\rightarrow \begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>C\!\!<\!\!\begin{matrix}O\\ \vert \\ CH-COOH\end{matrix} \quad (II) \xrightarrow{-CO_2} \begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>CH-CHO. \quad (VI)$$

$$(II) \xrightarrow{+H_2O} \begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>C\!\!<\!\!\begin{matrix}OH\\CH(OH)-COOH\end{matrix} \quad (III) \xrightarrow{-CO_2,\ -H_2O} (VI)$$

Die Angaben des Autors wurden im wesentlichen bestätigt; nur die Ausbeute ist niemals voll erreicht worden. Der Aldehyd wird, da Chlorcalcium wegen eines Gehaltes an Ätzkali leicht verharzend wirken kann, sicherer über geglühtem Natriumsulfat getrocknet.

Versuch 1.

200 g Rohrzucker wurden in 2000 ccm Leitungswasser von 40° gelöst und mit 200 g frischer Hefe OM zur Gärung gebracht. Zugetropft wurden dann bei Zimmertemperatur (18 bis 21°) 14 g frisch destillierter Methyläthylacetaldehyd (Siedepunkt 91° bei 751 mm, völlig rein). Der Tropftrichter wurde mit einigen Kubikzentimetern Alkohol von 96 % nachgespült. Die Gärung wurde durch die Zugabe des Aldehyds nur wenig gehemmt. Das Vierlitergärgefäß war mit einem sehr langen Rückflußschlangenkühler versehen, dessen oberer Tubus mit einem feuchten Wattebausch ausgefüllt und mit einem Blasenzähler versehen war. Nur so kann man ein stärkeres Entweichen von Valeraldehyd mit der Gärungskohlensäure vermeiden. Nach 3 Tagen hatte die Gärung aufgehört, ohne daß aller Zucker und Aldehyd umgesetzt waren. Es wurden nun 4 ccm 60 %iger Äthylalkohol durch die Watteschicht im oberen Kühlerende (zum Herunterspülen heraufdestillierter flüchtiger

Produkte) gegossen sowie noch 100 g Zucker und 100 g derselben Hefe OM zugegeben, worauf die Gärung wieder in Gang kam. Nach weiteren 2 Tagen war in der Flüssigkeit mit Fehlingscher Mischung kein Zucker mehr nachweisbar; auch die Fuchsinschwefligsäure-Reaktion fiel mit dem unmittelbaren Gärgut so gut wie negativ aus. Jetzt war schon ohne weiteres ein stärkerer Geruch nach Amylalkohol wahrnehmbar. Nunmehr wurde der Rückflußkühler mit 4 ccm Sprit in das Gärgefäß hinein ausgespült und der Inhalt des letzteren in der üblichen Weise anreichernd fraktioniert. Das schließlich erhaltene Enddestillat, = 750 ccm, wurde fünfmal zusammen mit 1400 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach üblicher und sorgfältigster Trocknung des Ätherextraktes über entwässertem Natriumsulfat und geglühtem Kupfersulfat wurde der Äther am Birektifikator abgetrieben und der Rückstand — nach abermaliger Trocknung — von anhaftendem Äthylalkohol am Vierkugelbirektifikator befreit. Der nunmehr hinterbliebene Rest wurde aus einem kleinen Destillationskolben über freier Flamme destilliert. Nach einem minimalen Verlauf ging die Hauptmenge scharf bei 129°, beim Siedepunkte des Amylalkohols, über. Die Ausbeute betrug 7,5 g.

Die direkte Drehung im Polarisationsapparat war im 1-Dezimeterrohr = —0,45°. Das entspricht einem Gehalt an linksdrehendem Amylalkohol von rund 10%. Eine nochmalige Fraktionierung des Amylalkohols änderte das Drehungsvermögen nicht merklich.

Versuch 2.

Da gemäß den früheren Erfahrungen von C. Neuberg und H. Steenbock[1]) sowie von C. Neuberg und E. Welde[2]) die phytochemischen Reduktionen besonders gut mit den Aldehyd-Ammoniakverbindungen erfolgen, wurde ein zweiter Versuch mit d,l-Valeraldehyd in Gegenwart von Ammoniak ausgeführt. Die Ausbeute stieg dadurch.

Angesetzt wurden 200 g Rohrzucker in 2 l Leitungswasser von 40° mit 200 g frischer Oberhefe M. Zu der gärenden

---

[1]) C. Neuberg und H. Steenbock, diese Zeitschr. 52, 494, 1913.
[2]) C. Neuberg und E. Welde, diese Zeitschr. 62, 477, 1914.

Flüssigkeit ließen wir bei 21° ein Gemisch von 200 ccm n-Ammoniak und 17,2 g d, l-Valeraldehyd und etwas Äthylalkohol zutropfen und spülten zuletzt mit wenig Sprit nach. Hier stockte die Gärung vorübergehend, setzte jedoch nach etwa einer Stunde wieder ein. Die Apparatur war die gleiche wie zuvor. Am nächsten Tage war die Gärung abgeflaut. In der Flüssigkeit waren sowohl Zucker als Aldehyd noch nachweisbar. Durch Einstellen in Wasser von 40° wurde der Gärakt wieder entfacht.

Am darauffolgenden Tage wurden noch 50 g Zucker und 100 g der gleichen obergärigen Hefe M zugefügt, da immer noch Aldehyd vorhanden, der Zucker aber bereits verbraucht war. Es trat wieder Gärung ein, und nach im ganzen sechstägiger Dauer des Versuches, wo zwar noch unbedeutende Zuckerreste zugegen, aber direkt kein Valeraldehyd mehr nachweisbar war, erfolgte die Aufarbeitung wie bei Versuch 1.

In dem auf 750 ccm angereicherten Destillate waren jetzt noch kleine Aldehydmengen erkennbar; deshalb geschah die Ausätherung mit 1400 ccm Äther in Gegenwart von Bisulfit. Letzteres neutralisierte zugleich die vorher infolge eines Ammoniakgehaltes schwach alkalisch reagierende Flüssigkeit. Die weitere Verarbeitung und Trocknung wurde dann wie beim ersten Versuch vorgenommen.

Die Ausbeute erreichte diesmal 12,4 g an ganz reinem Amylalkohol vom scharfen Siedepunkt 128 bis 129° oder 70% der Theorie. Der Destillationsrückstand wog nur 0,5 g und reagierte völlig neutral, enthielt also keine Valeriansäure.

Die Drehung des unverdünnten Amylalkohols betrug im 1-Dezimeterrohr — 0,76°. Demnach ist

$$[\alpha]_D = -0{,}941^{\circ}$$

$$(l = 1,\ d = 0{,}808,\ p = 100);$$

das entspricht einem Gehalt von 16% an linksdrehendem Amylalkohol.

Versuch 3 (Kontrolle).

Zur Kontrolle wurden 200 g Rohrzucker in 2000 ccm Leitungswasser von 40° gelöst und mit 200 g frischer Oberhefe M versetzt. Am nächsten Tage wurden noch 50 g Zucker

und 100 g der gleichen Hefe zugefügt. Nach 6 Tagen wurde das Gärgut wie in den vorstehenden Versuchen aufgearbeitet, jedoch ohne Anwendung von Natriumbisulfit. Die Ausbeute betrug 0,2 g einer Fraktion, die bei 120 bis 135°, d. h. in der Gegend des Amylalkoholsiedepunktes, überging; der Rückstand der Destillation reagierte sauer. Das besagt, daß die ohne Zugabe von Valeraldehyd entstandene Amylalkoholmenge so winzig ist, daß sie völlig vernachlässigt werden kann.

Autorenverzeichnis.


Princeton University Library
32101 079671614

